Münster 1935 No 4 Phil DiSS

Das Verhalten des Koffeins im menſchlichen Körper

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Friedrich Heinrich Barkowski

approb. Apotheker aus Bochum-Laer

1935

Druck: Heinrich Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer.

Referent: Prof. Dr. H. P. Kaufmann.
Korreferent: Prof. Dr. R. Rosemann.
Dekan i. V.: Prof. Dr. W. Benecke.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter!

Der Stoffwechsel der Purine im Körper ist, soweit es sich um die Purine der Nukleoproteide der Nahrung und des Körpers handelt, in seinen wesentlichen Grundzügen schon längst erkannt worden. Die Nukleoproteide liefern bei ihrem Zerfall im lebenden Körper Purinbasen, und zwar das Adenin $C_5H_5N_5$ = 6-Amino-purin und das Guanin $C_5H_5N_5O$ = 2-Amino-6-Oxy-purin.

Durch hydrolytische Desaminierung geht das Adenin in Hypo-xanthin $C_5H_4N_4O$ = 6-Oxy-purin, das Guanin in Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ = 2.6-Dioxy-purin über, durch eine anschließende Oxydation werden die Oxy-purine in Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$ = 2.6.8-Trioxy-purin übergeführt. Bei Menschen und den anthropoiden Affen bildet nach der jetzigen Anschauung die Harnsäure das Endprodukt des Purinstoffwechsels, sie wird als solche oder in Form saurer harnsaurer Salze im Harn ausgeschieden. Bei den Säugetieren geht die Oxydation noch weiter: Unter Aufspaltung des Purinringes geht die Harnsäure hier schließlich in Allantoin über, das als Endprodukt im Harn zur Ausscheidung kommt.

Neben der Harnsäure treten im Menschenharn aber auch regelmäßig Purinbasen auf, und zwar sowohl die als Zwischenprodukte des Nukleoproteidstoffwechsels bekannten Amino- und Oxy-purine: Adenin, Guanin, Hypo-xanthin und Xanthin, als auch Methylpurine. Krüger und Salomon[1]) isolierten aus 10 000 Ltr. Menschenharn folgende Methylpurine (der Harn stammte aus Krankenhäusern und war deshalb aus normalem und pathologischem gemischt):

31,285 g 1-Methyl-xanthin
22,345 g 7-Methyl-xanthin (Heteroxanthin)
15,31 g 1.7-Dimethyl-xanthin (Paraxanthin)
3,30 g 7-Methyl-guanin (Epiguanin).

Außerdem fanden sie:

10,11 g Xanthin
8,50 g Hypoxanthin
3,54 g Adenin.

Es ergab sich also, daß die Methylpurine im Harn an Menge die anderen Purinbasen sogar überragen können.

Das Auftreten von Methylpurinen im Harn lenkt die Aufmerksamkeit auf die in der menschlichen Nahrung vorhandenen Methylpurine: das Koffein des Kaffees $C_8H_{10}N_4O_2$ = 1.3.7-Trimethyl-xanthin und das Theobromin des Kakaos $C_7H_8N_4O_2$ = 3.7-Dimethyl-xanthin. Ihr Schicksal im menschlichen und tierischen Organismus ist bisher nicht endgültig aufgeklärt. Es wäre denkbar, daß sie entweder unverändert den Körper passieren und als solche im Harn erscheinen oder daß sie zum Teil oder ganz entmethyliert werden; im letzteren Falle könnten sie in Harnsäure übergehen und deren Menge im Harn vermehren. Bei der Rolle, die die Harnsäure bei der Entstehung der Gicht spielt, würde die Entscheidung dieser Fragen, abgesehen von ihrem wissenschaftlichen Werte, auch von praktischer Bedeutung für die Ernährung des Gichtikers sein können. Auf Veranlassung von Herrn Professor Rosemann habe ich versucht, das Schicksal des Koffeins im menschlichen Körper durch Untersuchungen am eigenen Körper zu klären.

Die ersten in der Literatur vorliegenden Untersuchungen über das Schicksal des Koffeins und Theobromins im menschlichen und tierischen Organismus sind von Albanese[2]) und von Bondzynski und Gottlieb[4]). Albanese stellte in Versuchen an Hunden zunächst fest, ob das Koffein in den Harn übergeht. An einen 12 kg schweren Hund verfütterte er 42,5 g Koffein innerhalb 29 Tagen, indem er das Pulver in kleinen Dosen mit der Fleischnahrung vermengte. Den Harn dampfte er, nachdem er die phosphorsauren Salze gefällt hatte, zur Syrupdicke ein, löste den Rückstand in kochendem Alkohol und ließ dann zur Trockne eindampfen. Nun nahm er mit wenig Wasser auf und fällte mit Phosphorwolframsäure. Den Niederschlag zersetzte er mit Barythydrat, dampfte das Filtrat zur Trockne ein und zog den Rückstand mit kochendem Chloroform aus. Dieses ließ er verdunsten, löste den Rückstand in warmem Wasser und ließ kristallisieren. Die so erhaltenen nadelförmigen Kristalle, die für Koffein angesehen werden konnten, gaben aber nicht die Koffeinreaktion, weshalb Albanese annahm, ein Zersetzungsprodukt isoliert zu haben.

Um den isolierten Körper näher bestimmen zu können, mußte Albanese sich eine größere Menge verschaffen und verfütterte an zwei große Hunde innerhalb von 50 Tagen mit Pferdefleisch vermischt 200 g Koffein. Die erhaltenen 35 Ltr. Harn wurden mit Kalkmilch behandelt, filtriert, mit Essigsäure schwach angesäuert und in der Wärme mit Kupferazetat ge-

fällt. Der gut ausgewaschene Niederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das entstandene Schwefelkupfer abfiltriert und sorgfältig mit heißem Wasser extrahiert. Aus den gesammelten Filtraten schied sich beim Eindampfen eine schmutzig graue Substanz ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren 20 g reiner, weißer Nädelchen ergab.

Zur Analyse wurde die Substanz wiederholt umkristallisiert, über Schwefelsäure im Vakuum bis zum konstanten Gewicht getrocknet. Die Verbrennung geschah dann mit Bleichromat, die N.-Bestimmung nach Kjeldahl. Es handelte sich hier um ein Monomethyl-xanthin, und zwar hielt es Albanese für Heteroxanthin.

Diesen Körper hatte auch Salomon[5]) aus normalem Hundeharn dargestellt, aber doch nur in so geringen Mengen, daß das Auftreten größerer Mengen von Monomethyl-xanthin im Hundeharn zweifellos eine Folge der Einnahme von Koffein war. Somit war also der Beweis erbracht, daß Koffein = Trimethyl-xanthin im Organismus des Hundes bis zu Monomethyl-xanthin entmethyliert werden kann. In einem weiteren Versuch am Hund, dem er subkutan 1 g Monomethyl-xanthin einspritzte, das in 3 ccm einer verdünnten Sodalösung gelöst war, versuchte Albanese festzustellen, ob Monomethyl-xanthin im Organismus noch weiter angegriffen würde. Der Hund war nach 2 Tagen tot; in den 200 ccm Harn, die während dieser Zeit erhalten wurden, konnten nur einige Miligramm Monomethyl-xanthin mit der Kupfermethode festgestellt werden. Albanese schloß hieraus, daß Monomethyl-xanthin das Zwischenprodukt einer vermutlich bis zur Harnstoffbildung führenden Reaktion sei.

Bei einem Versuche an Kaninchen verabreichte Albanese 4 Tieren je 0,5 g Koffein in 3 Tagen. Die Art der Darreichung gibt er nicht an. Aus 900 ccm Harn erhielt er mit der Kupfermethode 0,104 g einer Substanz, die er für Xanthin ansprach. Als Beweis führt er aber nur Farbenreaktionen mit Salzsäure und chlorsaurem Kali, sowie mit Salpetersäure an. Monomethyl-xanthin konnte er nicht nachweisen.

In einem anderen Versuche spritzte er einem Kaninchen in die Vena jugularis innerhalb 2 Stunden zusammen 0,2 g Koffein ein, in 25 ccm Wasser gelöst. Der während 4½ Stunden gesammelte Harn — es waren 90 ccm — wurde mit Bleiessig und NH_3 gefällt; im Bleiniederschlag ließ sich kein Monomethyl-xanthin nachweisen. Das Filtrat zog Albanese mit Chloroform aus und fand 0,015 g eines nadelförmigen Körpers, den er durch Farbenreaktionen als Koffein erkannte. Er kam also zu

dem Schluß, daß ein Teil des gereichten Koffeins im Kaninchenharn unverändert wieder erschien, der größte Teil aber zersetzt würde, und zwar ähnlich wie beim Hunde.

Versuche am Menschen führte Albanese am eigenen Körper aus. Zunächst untersuchte er seinen Harn bei Enthaltung koffein- und theobrominhaltiger Getränke. Aus 2,2 Ltr., die er in 48 Stunden gesammelt hatte, erhielt er bei der Verarbeitung nach der Kupfermethode 0,03 g eines feinen gelblichen Pulvers, das er, wie er angibt, durch „Reaktion mit Reduktionsmitteln" als Xanthin erkannte. Methyl-xanthin fand er nicht.

Nunmehr genoß er an zwei Tagen täglich zweimal schwarzen Kaffee und abends Tee (genauere Angaben über den Gehalt der Getränke fehlen). Aus der 48stündigen Harnmenge von 3,3 Ltr. erhielt er mit der Kupfermethode 0,132 g einer Substanz, in der sich reichliche Mengen Xanthin fanden. Methyl-xanthin konnte er nicht nachweisen. Albanese kam zu dem Ergebnis, daß die im Kaffee aufgenommenen Koffeinmengen im Organismus zersetzt werden und eine beträchtliche Vermehrung der Xanthinkörper herbeiführen.

Weiterhin nahm Albanese innerhalb 3 Tagen 2 g Koffein per os ein, behandelte den gelassenen Harn, dessen Menge er nicht angibt, mit Kupferazetat und untersuchte Niederschlag und Filtrat gesondert. Aus dem Niederschlag erhielt er 0,2 g einer weißen, pulverartigen, sehr schweren Substanz, welche aus heißem Wasser nicht in den für das Monomethyl-xanthin charakteristischen Nadeln, sondern in mikroskopisch kleinen kristallinischen Fragmenten sich ausschied. Eine N-Bestimmung nach Kjeldahl in dieser Substanz ließ ihn auf Dimethyl-xanthin schließen. Aus dem Filtrat vom Kupferniederschlag erhielt er durch Ausziehen mit Chloroform Koffein in sehr geringer Menge, das er nach der Kristallform und durch die Murexidreaktion erkannte.

Auch das Theobromin bezog Albanese in seine Untersuchungen ein und fand, daß die Zersetzung des Theobromins im Organismus des Hundes qualitativ dieselbe ist, wie die des Koffeins.

In späteren Versuchen stellte Albanese[3]) fest, daß nach Verfütterung von Koffein am Hunde nicht Heteroxanthin (7-Methyl-xanthin) erschiene, wie er ursprünglich angenommen, sondern 3-Methyl-xanthin.

Das Schicksal des Theobromins und Koffeins im Organismus des Kaninchens und des Hundes untersuchten Bondzynski und Gottlieb[4]). Zunächst führten sie zur Dar-

stellung des Umwandlungsproduktes des Theobromins 2 Versuche an Kaninchen und einen am Hund aus.

1. 3 Kaninchen erhielten mittels Schlundsonde in 13 Tagen 27 g Theobromin, anfangs täglich 0,5 g, später 1 g in Emulsion mit Gummi arabicum. Die Harnmenge betrug 11 500 ccm.
2. 4 Kaninchen erhielten in gleicher Weise 52 g Theobromin in 19 Tagen. Die Harnmenge betrug 16 Ltr.
3. 1 großer Hund erhielt in 9 Tagen 24 g Theobromin mit Fleisch vermengt. Die Harnmenge betrug 6 355 ccm.

Die einzelnen Harne wurden für sich mit Phosphorwolframsäure gefällt und die Niederschläge wieder mit Barythydrat zersetzt. Nach Beseitigung des Barytüberschusses mit Kohlensäure wurde die wässerige Lösung zur Trockne eingedampft. Der braune, hygroskopische Rückstand löste sich leicht in Wasser und konnte jetzt durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit wieder gefällt werden (Theobromin wird bekanntlich von diesen Fällungsmitteln nicht erfaßt). Der Niederschlag wurde durch Schwefelnatrium wieder zerlegt und das Filtrat vom Schwefelkupfer mit Essigsäure angesäuert. Jetzt wurde mit ammoniakalischer Silbernitratlösung gefällt, der weiße, gelatinöse Silberniederschlag gut filtriert, wieder in Wasser suspendiert und in der Hitze mit Salzsäure zerlegt. Die Filtrate vom Chlorsilber wurden eingedampft und bei stärkerer Konzentration bedeckte sich die Oberfläche der Flüssigkeit mit Krusten und Knollen, die aus strahlig zusammengesetzten Kugeln oder aus dicht fächerförmig vereinigten Nadeln bestanden. Aus Versuch 1 wurden etwa 3 g, aus 2 etwa 12 g, aus dem Hundeharn 1,5 g des Rohpräparates erhalten. Dieses wurde durch Umkristallisieren gereinigt. Durch Elementaranalysen wurde das Präparat als Methyl-xanthin erkannt.

Zur quantitativen Bestimmung des Umwandlungsproduktes wurde die 48stündige Harnmenge von Kaninchen durch Abdrücken abgegrenzt und, wie schon geschildert, untersucht. Die nach der Zersetzung der Phosphorwolframsäureniederschläge erhaltene barytfreie Lösung wurde eingeengt und in einem Meßkölbchen auf 200 ccm gebracht. Je 100 ccm der Lösung wurden nun einerseits mit ammoniakalischer Silberlösung, andererseits mit Kupferoxydulsalzlösung gefällt; in beiden Niederschlägen wurde dann nach vollständigem Auswaschen der Stickstoff bestimmt. Die Stickstoffzunahme in dem Kupferoxydulniederschlag entsprach dem ausgeschiedenen Methyl-xanthin, diejenige in dem nach Vertreiben des Ammoniaks ausgefallenen Silberniederschlag der Summe von Theobromin und Methyl-

xanthin. Ein solcher Versuch ergab, daß von 1,5 g verfüttertem Theobromin in den darauffolgenden 48 Stunden 19% Theobromin unverändert im Harn wieder erschienen, während 24,6% zu Methyl-xanthin umgewandelt wurden. Aus den im zweiten Versuch an Kaninchen verfütterten 52 g Theobromin erhielten die Verfasser 12 g Substanz, die bis auf einen Rest von 0,1 bis 0,2 g aus Methyl-xanthin bestand. Hieraus schließen sie, daß Methyl-xanthin das einzige den ungespaltenen Purinkern noch enthaltende Umwandlungsprodukt des Theobromins ist. Xanthin trat jedoch nicht auf.

Weiterhin fanden Bondzynski und Gottlieb, daß auch nach Eingabe von Koffein im Harn der Versuchstiere (wahrscheinlich Kaninchen) Monomethyl-xanthin erscheint. Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, berichten sie nur, daß von Koffein ein prozentisch geringerer Anteil als Methyl-xanthin wieder erscheint als von Theobromin. Die Frage, ob das Koffein bei dieser Umwandlung in Methylxanthin von der Vorstufe eines Dimethyl-xanthins begleitet ist, ließen sie offen. Das Monomethylxanthin war nach ihren Untersuchungen Heteroxanthin = 7 -Methyl-xanthin, ein Körper also, der mit dem Methyl-xanthin Salomons und Albaneses identisch war. Zum Schluß sprechen sie die Vermutung aus, daß das Hetero-xanthin durch Abspaltung der Methylgruppe aus einem höher methylierten Xanthinderivat hervorgeht, „das mit der Pflanzennahrung in den Organismus gelangt."

Eugen Rost versuchte das nach Einnahme im Harn wieder ausgeschiedene Koffein und Theobromin wiederzugewinnen. Zunächst arbeitete er eine Methode aus, um das Koffein chemisch rein darzustellen und zur Wägung zu bringen. Er dampfte den Harn, den er mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht hatte, bis zur Syrupdicke ein und verrieb mit Alkohol. Den Rückstand des Alkoholextraktes löste er in wenig Wasser und schüttelte ihn dann mit Chloroform bei saurer Reaktion einigemal. Das Chloroform ließ er verdunsten und nahm den Rückstand in einer 5%igen Lösung von Natrium benzoicum auf. Da Koffein mit Natrium benzoicum ein in Wasser leicht lösliches Doppelsalz bildet, hatte er hierin ein sicheres Mittel zur Hand, das Koffein von stickstoffhaltigen Verunreinigungen, die durch das Schütteln in den Chloroformauszug gelangen konnten, endgültig zu befreien. Den Rückstand der eingedampften Lösung extrahierte er wieder 6 mal mit Chloroform. Das Extrakt, das jetzt Koffeinum purum enthielt, filtrierte er auf ein gewogenes Glasschälchen, ließ abdunsten, trocknete und wog.

In den einzelnen Versuchen gab Rost seinen Kaninchen jedesmal 0,2 g Koffein subkutan bei Rübennahrung und dehnte die Versuchsdauer von einem Tage bis auf 5 Tage aus. Entweder untersuchte er dann die tägliche Harnmenge gesondert oder die gesammelten Harnmengen mehrerer Tage zusammen. So erhielt er nach 24 Stunden 11,1%, nach zweimal 24 Stunden 20,2%, nach dreimal 24 Stunden 12% und 13,8%, nach 5 mal 24 Stunden 18,2% und 21,3% des einverleibten Koffeins im Harn wieder. Von dem einverleibten Koffein wurde bei weitem die größte Menge gleich am ersten Tage ausgeschieden. Den Katzen gab er subkutan in einem Versuch bei Milch und Brot 0,1 g Koffein, bei zwei weiteren subkutan 0,15 bei Fleischtrockendiät. Bei fünftägiger Versuchsdauer erhielt er beim ersten Versuch noch qualitativ nachweisbare Mengen, beim zweiten ebenso nur qualitative Mengen und beim dritten 2,4% der einverleibten Substanz wieder. Bei Hunden, die er mit Milch und Brot oder Fleisch ernährte, erhielt Rost bei 3—5tägiger Versuchsdauer nach Eingabe von 0,1 g Koffein per os 7,8 und 8,1%, nach Eingabe von 0,4 g Koffein per os 1,8, 2,5 und 1,1%, nach Eingabe von 0,4 g Koffein subkutan 1,2% der einverleibten Substanz im Harn wieder. Versuche am Menschen wurden von Rost bei gewöhnlicher Lebensweise, jedoch bei Enthaltung koffein- und theobrominhaltiger Getränke ausgeführt. Die Versuchsdauer betrug 17, 18 und 24 Stunden. Bei Gaben von 0,25 g Koffein per os erhielt er nur qualitativ nachweisbare Mengen, bei Gaben von 0,5 g per os 0,45% und 0,6% der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Auch Theobromin bezog Rost in seine Untersuchungen ein. In Versuchen an Kaninchen erhielt er bei Eingabe von 0,5 g Theobromin per os nach 2 mal 24 Stunden 23 und 28% wieder, nach Eingabe von 1,0 g Diuretin (Theobrominonatrium salicylicum per os nach 24 Stunden 7,8%, nach Gaben von 2,0 g Diuretin per os bei 36stündiger Versuchsdauer 12,5% und bei 26stündiger Versuchsdauer 17,7% der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Nach Eingabe an Menschen von 1,5 g Theobromin per os erhielt Rost im Harn 20,7%, nach Eingabe von 3,0 g Diuretin per os 18 und 20% wieder.

Nach diesen Ergebnissen erschien nach Eingabe von Koffein bis zu einem Viertel, nach Eingabe von Theobromin bis zu einem Drittel der aufgenommenen Menge im Harn wieder.

Damit hatte Rost zum erstenmale in eindeutigen Untersuchungen klargelegt, daß ein bedeutend größerer Anteil von

Koffein und Theobromin unverändert im Harn wiedererscheint, als bisher, namentlich auch von Albanese vermutet wurde.

Heß und Schmoll untersuchten am Menschen den Einfluß des Eiweißes der Nahrung auf die Purinkörperausscheidung im Harn. Eine Vermehrung der Harnsäure- bezw. Purinkörperausscheidung konnten sie nach Eiweißzulagen nicht feststellen, wohl aber bemerkten sie, wenn sie in einem Versuche einmal statt Milch ein koffeinhaltiges Getränk zu sich nahmen, eine Vermehrung der Purinkörper und der Harnsäure. Ihre Nahrung bestand hauptsächlich aus Fleisch und Eiern, war aber von gleichmäßigem Stickstoffgehalt und wurde solange eingenommen, bis auch im Urin eine möglichst konstante Ausscheidung von Gesamtstickstoff, Phosphorsäure, Gesamtpurinkörpern und Harnsäure stattfand. Da sie nun bei einigen Versuchen Milch, bei anderen aber Tee oder Kakao tranken, konnten sie beobachten, daß nach Teegenuß, die Purinkörper-N — und Harnsäure-N — werte höher lagen als an den Tagen, wo sie Milch zu sich nahmen. Leider ist nichts über Menge und Gehalt der koffein- und theobrominhaltigen Getränke gesagt, wie auch die Verfasser nicht dazu Stellung nahmen, daß nach Kakao keine Vermehrung beobachtet wurde. In der folgenden Tabelle sind die Ausscheidungsverhältnisse wiedergegeben, in der die Versuchsreihen nach der Größe der Purinkörper-N-Mittelwerte aus den Normaltagen — das sind die Tage ohne Eiweißzulagen — der einzelnen Versuchsreihen geordnet sind.

Heß und Schmoll sehen daher in den Purinkörpern der Nahrung (Koffein) eine direkte Quelle der Harnsäure im Organismus.

Versuchsreihe	durchschnittliche Purinkörper-N-Werte	durchschnittliche Harnsäure-N-Werte	Nahrung 2 Eier
II	566 mg	396 mg	350 g Fleisch, Tee
VI	515 mg	370 mg	325 g Fleisch, Tee
I	425 mg	360 mg	475 g Fleisch, Milch
V	415 mg	305 mg	375 g Fleisch, Kakao
III	415 mg	305 mg	350 g Fleisch, Milch
IV	400 mg	334 mg	350 g Fleisch, Milch

Minkowski untersuchte den Einfluß von Nukleinsäure, Kalbsthymus und freien Purinbasen auf die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure beim Tiere und Menschen. Im Zusammenhang hiermit gab er auch einem Manne 3 g Hypoxanthin und einige Zeit später 2 g Koffein. Die tägliche Nahrung war purin-

frei und bestand aus 250 ccm Milch, 2 Eiern, 50 g Käse, 100 g Butter, 400 g Brot und 1000 g Reisbrei, sowie ¼ Liter Wein. Die folgende Tabelle zeigt die ausgeschiedenen Harnsäuremengen.

Datum	Harnmenge in ccm	spez. Gewicht	Harnsäure in 24 Std.	Nahrung
24. Mai	980	1028	0,397	ist im Text angegeben
25. Mai	1200	1024	0,192	„
26. Mai	1080	1028	1,405	+ 3 g Hypoxanthin
27. Mai	930	1026	0,626	„
28. Mai	850	1031	0,468	„
15. Juni	520	1035	0,234	+ 1 g Koffein
16. Juni	2130	1014	0,227	„
17. Juni	750	1023	0,248	„

Nach diesen Ergebnissen ist also das Hypoxanthin im Körper des Menschen zum großen Teil in Harnsäure umgewandelt worden. Beim Koffein jedoch konnte er einen Übergang in Harnsäure nicht feststellen.

Krüger und Schmid wiederholten die Versuche von Albanese und von Bondzynski und Gottlieb, um Klarheit über die Stellung der Methylgruppen in den Monomethylxanthinen zu erhalten. Sie verfütterten deshalb an die Kaninchen 30 g Theobromin innerhalb 18 Tagen in Dosen von 0,5—0,8 g mittels Katheter und an einen kräftigen Hund 20 g Theobromin innerhalb 12 Tagen mit Hülfe von Kapseln. Sie erhielten aus Kaninchenharn 4,815 g Theobromin, 4,294 g 7-Methyl-xanthin, 0,272 g 3-Methyl-xanthin, aus Hundeharn 10,27 g Theobromin, 0,125 g 7-Methyl-xanthin, 0,579 g 3-Methyl-xanthin.

Während demnach qualitativ die Abbauprodukte des Theobromins beim Hunde und Kaninchen dieselben sind, zeigen sie in quantitativer Hinsicht beträchtliche Unterschiede. Das Kaninchen scheidet neben unverändertem Theobromin hauptsächlich 7-Methyl-xanthin aus neben wenig 3-Methyl-xanthin, beim Hunde überwiegt dagegen letzteres. So haben auch Bondzynski und Gottlieb[3]) aus Kaninchenharn tatsächlich 7-Methyl-xanthin erhalten, das durch Umkristallisieren von den geringen Mengen 3-Methyl-xanthin befreit worden war. Aus Hundeharn erhielten sie aber in Nadeln krystallisierendes 3-Methyl-xanthin.

Die Behauptung Albaneses, nach Verfütterung von Koffein am Kaninchen und Menschen Xanthin erhalten zu

haben[2]), veranlaßte Krüger und Schmid auch hierüber Untersuchungen anzustellen[9]). Aus dem leichten Übergang des Theobromins in 7-Methyl-xanthin, wie es im Körper des Kaninchens stattfindet, folgerten sie, daß die in Stellung 3 befindliche Methylgruppe leicht beweglich ist. Sie verfütterten deshalb 3-Methyl-xanthin und erhofften eine starke Ausbeute an Xanthin, erhielten aber nach Eingabe von 20,6 g 3-Methyl-xanthin 4,6 g unverändertes 3-Methyl-xanthin, aber keine Spur Xanthin (bei welchem Tier und in welcher Zeit ist nicht angegeben). Daß trotzdem Xanthin entstände, aber leicht weiter oxydiert würde, halten sie für ausgeschlossen, da dann Methyl-xanthin beständiger wäre als Xanthin, was aber wiederum mit dem sonstigen Verhalten der Purinkörper in Widerspruch stände; denn diese seien umso beständiger, je weniger Methylgruppen sie enthielten. So halten sie es für wahrscheinlich, daß der Abbau der höher methylierten Purine bei den Monomethyl-xanthinen stehen bleibt.

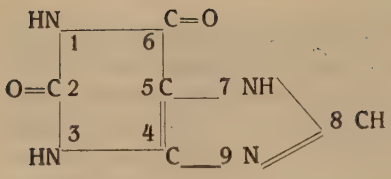
Martin Krüger stellte auch Untersuchungen über den Abbau des Koffeins im Organismus des Hundes an[10]). Er wollte sowohl die hierbei auftretenden Zwischenprodukte erfassen, als auch die Identität des von Albanese erhaltenen Monomethyl-xanthins mit 3-Methyl-xanthin nachweisen. Das von Albanese nach Koffeindarreichung beim Menschen erhaltene Dimethylxanthin hielt Krüger für ein Gemisch oder einen unreinen Körper, der zufällig den Stickstoffgehalt eines Dimethyl-xanthins zeigte. Albanese fand nämlich in einem oben schon geschilderten Versuche am Menschen nach Eingabe von 2 g Koffein 0,2 g einer weißen, pulverartigen, sehr schweren Substanz, welche aus heißem Wasser nicht in den für das Monomethyl-xanthin charakteristischen Nadeln, sondern in miskroskopisch kleinen, krystallinischen Fragmenten sich ausschied. Der Stickstoffgehalt betrug 31% (für ein Dimethyl-xanthin 31,11%). Der Beschreibung Albaneses nach konnte es sich um Theobromin handeln, was aber nach Art der Isolierung durch Fällen mit Kupferazetat ausgeschlossen war, da Theobromin durch Kupferazetat nicht gefällt wird, wie Albanese selbst angibt. 1.3-Dimethyl-xanthin (Theophyllin), und 1.7-Dimethyl-xanthin (Para-xanthin) krystallisieren aber in makroskopischen, sehr schönen Säulen und Nadeln (letzteres auch in Tafeln).

Einem großen Hunde gab Krüger bei Fleischnahrung 6 g Koffein innerhalb 5 Tagen. Aus dem gesammelten Harn isolierte er 0,215 g 3-Methyl-xanthin und ein Gemisch von 0,297 g anderer Basen. Einen zweiten Versuch führte Krüger an zwei großen Hunden aus, denen er in 21 Tagen 50,5 g Koffein

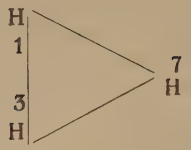
eingab. Drei Viertel des täglich aufgefangenen Harns fällte er mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit zum Bestimmen der Purinbasen. Hier gelang es ihm, neben 3-Methyl-xanthin auch Paraxanthin und Theophyllin nachzuweisen. Den Rest benutzte er zur Phosphorwolframsäurefällung und bestimmte so Koffein und Theobromin.

Damit gelang es ihm, neben unverändertem Koffein und dem schon erwähnten 3-Methyl-xanthin die drei Dimethyl-xanthine, Theobromin = 3.7-Dimethyl-xanthin, Paraxanthin = 1.7-Dimethyl-xanthin, Theophyllin = 1.3-Dimethyl-xanthin nachzuweisen. Der Menge nach waren es 6,6% Koffein, 1,9% Theobromin und 4,61% 3-Methyl-xanthin; 1,05% Paraxanthin und 7,4% Theophyllin. Die beiden letzten Werte sind wegen der Schwierigkeit ihrer Isolierung etwas zu niedrig. Theophyllin (1.3-Dimethyl-xanthin) spielt also unter den Zwischenprodukten beim Abbau des Koffeins im Organismus des Hundes die Hauptrolle und es zeigt sich, daß die 7-Methylgruppe am wenigsten widerstandsfähig ist. Paraxanthin und Theobromin aber treten nur als Nebenprodukte auf. Beim Kaninchen stellte Krüger die gleichen Versuche an wie beim Hunde und fand, daß hier sich der Abbau des Koffeins in ganz anderer Weise vollzieht. In 20 Tagen verfütterte er 12 g Koffein an Kaninchen (deren Anzahl er nicht angibt) in täglichen Dosen von 0,1 g bei Haferschrot- und Kohlnahrung. In dem gesammelten Harn stellte er dann 0,1105 g Paraxanthin (1.7-Dimethyl-xanthin) fest, 0,105 g 1-Methyl-xanthin und 0,0565 g Heteroxanthin (7-Methyl-xanthin) [11]).

Aus diesen Versuchen ergab sich also, daß der Abbau ein- und derselben Purinbase bei verschiedenen Tieren in verschiedener Weise verläuft, was durch die geringere oder größere Widerstandsfähigkeit der einzelnen Methylgruppen beispielsweise des Koffeins den oxydierenden Kräften in den Organismen der verschiedenen Tiere gegenüber bedingt ist. Andererseits baut ein und derselbe Organismus die sich vom Xanthin ableitenden Methylverbindungen in gesetzmäßiger Weise ab. Zum besseren Verständnis der Entmethylierungsvorgänge bei den verschiedenen Tierarten bedienten sich Krüger und Schmid einer schematischen Darstellung [12]). Die drei durch Methyl vertretbaren Wasserstoffatome des Xanthins brachten sie als die drei Ecken eines Dreiecks zu Papier, indem sie so ihre geometrische Lage andeuteten.

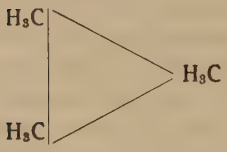


Xanthin



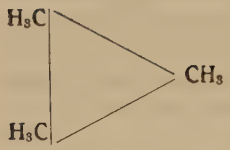
Schema der durch Methyl vertretbaren H-Atome.

Das Schema für Koffein würde also sein

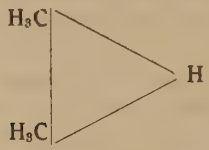


und auf seinen Abbau angewandt, kämen wir zu folgendem Bild:

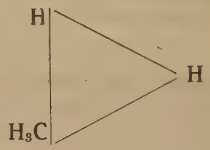
beim Hunde:



Koffein

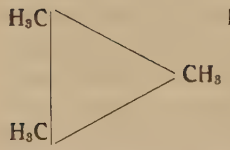


1.3-Dimethyl-xanthin (Theophyllin)

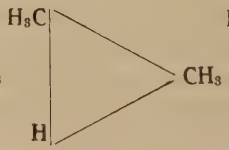


3-Methyl-xanthin

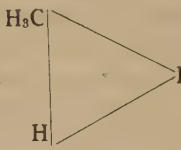
beim Kaninchen:



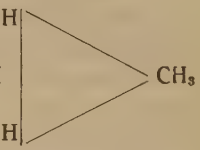
Koffein



1.7-Dimethyl-xanthin (Para-xanthin)



1-Methyl-xanthin



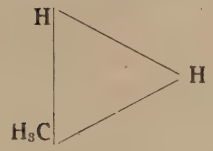
7-Methyl-xanthin (Hetero-xanthin)

Das Koffein wird also beim Hunde hauptsächlich über Theophyllin zum 3-Methyl-xanthin abgebaut, während beim Kaninchen Para-xanthin, 1- und 7 Methyl-xanthin entstehen.

Im Zusammenhang mit der Formelreihe des Koffeins dürfte auch die des Theobromins von Interesse sein, die auch von Krüger und Schmid auf Grund ihrer Versuche, die ich bereits geschildert habe, aufgestellt worden ist.

Beim Hunde:

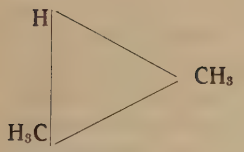
Theobromin



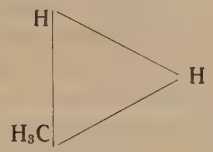
3-Methyl-xanthin
(Hauptmenge)

7-Methyl-xanthin
(Heteroxanthin)

Beim Kaninchen:



Theobromin



3-Methyl-xanthin

7-Methyl-xanthin (Hetero)
(Hauptmenge)

Beim Vergleich der entsprechenden Formelreihen fällt die völlige Analogie im Verhalten des Koffeins und Theobromins bei derselben Tierart auf. Wie das Theobromin im Körper des Hundes hauptsächlich seine 7-Methylgruppe einbüßt, so gilt dasselbe auch für Koffein unter den gleichen Bedingungen, es entstehen aus 3.7-Dimethyl-xanthin das 3-Methyl-xanthin und aus 1.3.7-Trimethyl-xanthin das 1.3-Dimethyl-xanthin.

Umgekehrt ist im Organismus des Kaninchens die 7-Methylgruppe die beständigere, während die 3-Methylgruppe fast vollständig verschwindet. Auch beim Koffein wird letztere zuerst oxydiert, und es entstehen aus 3.7-Dimethyl-xanthin das 7-Methyl-xanthin und aus 1.3.7-Trimethyl-xanthin das 1.7-Dimethyl-xanthin.

Besser untersuchte die Wirkung des Koffeins und der Methylxanthine auf die Ausscheidung der Harnsäure und Purinbasen beim Menschen [13]). Seine Versuche erstreckten sich immer über mehrere Tage, während derer den Versuchspersonen purinfreie Kost aus Milch, Eiern, Weißbrot, Kartoffelmus und Butter gegeben wurde. An bestimmten Tagen wurden dann dieser Nahrung Kaffee, Koffein oder Theobromin zugesetzt und täglich Purinbasen-N und Harnsäure bestimmt. Die beigefügten Kurven und Tabellen zeigen die Ergebnisse bei dem normalen Menschen und Gichtkranken.

Tabelle 1 zeigt den Versuch an einem 12jährigen Jungen. Die endogenen Werte der Harnsäureausscheidung betragen 193—256 mg und des Purinbasenstickstoffs 46—83 mg. Am Tage der Kaffeegabe steigt der Basenstickstoff auf 109 mg, erst am nächsten Tage der Harnsäurewert auf 300 mg. Besser meint, die intermediäre Entmethylierung und nachfolgende Oxydation nehme eine gewisse Zeit in Anspruch.

Zeichnung 1.

Tabelle 2 zeigt einen Selbstversuch. Der endogene Harnsäurewert schwankt hier beträchtlich zwischen 197 und 317 mg. Die Purinbasen sind für sich nicht bestimmt, wohl die Gesamt-Purinstickstoffwerte, in denen also die Harnsäure-N-werte enthalten sind. Am Tage der Kaffeezulage zeigt sich kein wesentlicher Anstieg der Harnsäureausscheidung. Erst bei Einnahme von 1,5 g Koffein steigt die Harnsäuremenge von 234 mg am Vortage auf 322 mg am Tage der Einnahme. Auch der Anstieg des Purinstickstoffs ist an den Koffeintagen gut zu erkennen. Besser's Ansicht geht nun dahin, daß Koffein und Theobromin zu Xanthin entmethyliert würden, wobei er sich auf Albanese beruft, der Xanthin gefunden haben will (siehe oben). Er ändert aber Albaneses Vorstellung, daß weiter Ammoniak und Harnstoff gebildet würden, dahin ab, daß aus dem Dioxypurin, dem Xanthin, das Trioxypurin, die Harnsäure durch Oxydation sich bildet. Allerdings würden die Purinbasen durch Koffeinzufuhr erheblich mehr vermehrt als die Harnsäure.

Zeichnung 2.

Die beiden nächsten Versuche (Tabelle III und IV) stellte Besser an Gichtikern an, die aber ganz ähnliche Ergebnisse zeigten wie seine Versuche an gesunden Menschen. Die Tabellen zeigen einen erheblichen Anstieg der Purin-N- und Harnsäureausfuhr an den Tagen, an denen Kaffee oder Koffein gegeben wurden. Nur ist hier wie im Selbstversuch auffallend, daß die Harnsäurevermehrung nicht nachschleppt, wie bei dem ersten Versuche, sondern prompt an demselben Tage ausgelöst wird.

Zeichnung 3 und 4.

Zum Schluß (Tabelle V) bezog Besser auch die Natriumsalicylicum-Doppelsalze des Koffeins in seine Untersu-

chungen ein. Eine erhöhte Harnsäureausscheidung war nicht festzustellen, es zeigte sich im Gegenteil ein deutlicher Abstieg von 128 mg am Vortage auf 99 mg am Tage der Eingabe von Coffein. natrium salicylicum. Die Gesamt-Purin-N-Ausscheidung bewegte sich an diesen Tagen umgekehrt, von 85 mg auf 124 mg, wenn man allerdings von den starken Schwankungen in den Werten dieses Versuches absieht. Im letzten Versuch, den Tabelle VI erläutert, gab Besser Zulagen von harnsäurereichen Organen und noch einmal Kaffee, dessen Gehalt er nicht näher bezeichnete.

Zeichnung 5 und 6.

In neuerer Zeit beschäftigten sich amerikanische Forscher [14]), V. C. Myers und E. C. Wardell mit der Frage der Harnsäurevermehrung nach Zufuhr von Koffein, Theobromin und Theophyllin beim Menschen. Zur Bestimmung der Harnsäure benutzten sie die kolorimetrischen Methoden von Benedikt — Franke und Benedict — Hitchcock. Die Purinbasen bestimmten sie nach dem Verfahren von Krüger und Schmid. Die Versuche mit Koffein führten Verfasser an vier Personen durch, die purinfrei während der Versuchstage ernährt wurden. Die ersten drei Tage dienten der Ermittlung der endogenen Purinkörperwerte, dann wurde der purinfreien Nahrung vier Tage lang Koffein zugesetzt, während in den letzten zwei Tagen des Versuches wieder die endogenen Werte ermittelt wurden. Die Koffeinperiode zeigte in sämtlichen Versuchen eine erhöhte Purinkörperausscheidung, die in ihren Einzelheiten aus den beigefügten Tabellen zu ersehen ist. Mit den angewandten Methoden wurden gute Übereinstimmungen erzielt. Bei 2 Versuchen mit Theobromin ergab sich mit der kolorimetrischen Methode in der Theobrominperiode keine Vermehrung der Harnsäure, während die Purinbasen höhere Werte ergaben. Drei Versuche mit Theophyllin wiederum, die in der gleichen Weise angestellt wurden, ergaben einen bemerkenswerten Anstieg der Harnsäureausscheidung in der Theophyllinperiode. Hier ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Harnsäurebestimmungen nach Benedict-Hitchcock an den Theophyllintagen zunächst tiefere Werte angaben als die Benedikt-Frankesche Methode. Während diese nun langsam anstiegen, zeigte die Benedikt-Frankesche Methode an den nächsten Tagen immer tiefere Werte (Tabelle 7). Dies veranlaßte die Forscher die Harnmenge eines Tages zu verschiedenen Tageszeiten nach der Methode von Benedict-Hitchcock, wie auch nach der Methode von Benedict-Franke zu untersuchen.

Bestimmung		Benedict-Hitchcock	B.-Franke
		mg	mg
um 10°	vormittags	306	339
um 12°30	nachmittags	305	320
um 2°	nachmittags	309	308
um 5°	nachmittags	304	286

Aus diesen Ergebnissen schließen Myers und Wardell, daß im Harn noch andere Substanzen vorherrschten, die das Benedict-Frankesche Reagens beeinflußten, beim Stehenlassen des Harnes aber die Reaktionsfähigkeit verlören.

Weiterhin hielten die Verfasser es für möglich, daß nach Koffeinzufuhr methylierte Harnsäuren im Harn auftreten könnten und prüften deshalb das Verhalten verschiedener methylierter Harnsäuren bei Anwendung der kolorimetrischen Methoden von B.-Hitchcock und B.-Franke. 1-Methyl- und 1.3-Dimethyl-Harnsäure gaben die gleiche Farbreaktion wie die Harnsäure mit der Methode B.-Franke, nicht aber mit der von B.-Hitchcock. 7-Methyl- und 3.7-Dimethyl-Harnsäure gaben mit keiner Methode eine Farbreaktion, während die 1.3.7-Trimethyl-Harnsäure eine schwache Färbung zeigte. Nach Zufuhr von 3.7-Dimethyl-xanthin (Theobromin) konnte, wie erwähnt, bei Anwendung der kolorimetrischen Methode keine Harnsäurevermehrung im Harn festgestellt werden, und dementsprechend gab auch die 3.7-Dimethyl-Harnsäure keine Farbreaktion. Nach Darreichung von 1.3-Dimethyl-xanthin (Theophyllin) war die Harnsäureausscheidung nach der kolorimetrischen Methode wieder erhöht und auch die 1.3-Dimethylharnsäure ergab die Farbreaktion. Es wurde ferner beobachtet, daß man nach Zufuhr von 1.3-Dimethyl-xanthin (Theophyllin) mit der Methode B.-Franke höhere Harnsäurewerte fand, als mit der Methode B.-Hitchcock; entsprechend reagierte auch die 1.3-Dimethyl-Harnsäure nur nach B.-Franke und nicht nach B.-Hitchcock. Die Versuche mit Methyl-Harnsäure sollen noch ergänzt werden, doch geht man nicht fehl in der Annahme, daß durch kolorimetrische Bestimmungsmethoden neben Harnsäure auch Methylharnsäuren erfaßt werden.

Zeichnung 1 bis 9.

Ohne Brücksichtigung einer purinfreien Diät ermittelten Krüger und Schmid den Einfluß des Koffeins auf die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung beim Menschen[15]). Sie gaben ihrem Patienten, einem 16jährigen Knaben, während der

Dauer der Versuche 250 g Fleisch, 2 Eier, 1 l Milch, 60 g Butter, 200 g Brot und 1 Flasche Bier und ließen ihm beim Fleisch freie Wahl zwischen Kalbsschnitzel, Schinken, Wurst und gehacktem Rindfleisch. Sodann stellten sie während eines Zeitraumes von 13 Tagen die täglichen Werte für Harnsäure- und Purinbasen-N fest ohne (Werte von 0,1882 bis 0,2510 g und für Purinbasen-N solche) Koffeinbelastung und fanden für Harnsäure-N von 0,0143 bis 0,0188 g. Da sie also die Harnsäure-N.-Werte sehr unterschiedlich fanden, kamen sie zu der Überzeugung, daß „in bezug auf die Art des Fleisches vollkommen gleichmäßige Kost die Differenz zwischen den Harnsäurewerten herabdrücken würde." Nach Beendigung der ersten Versuchsreihe erhielt der Patient an vier Tagen je 0,05 g Koffein, dann unmittelbar darauf an 6 Tagen je 2 mal 0,05 g Koffein. An den 4 weiteren Tagen wurde mit Koffeinzugabe ausgesetzt, während an den beiden letzten Tagen der Patient täglich 2 mal 0,1 g erhielt. Die folgende Tabelle enthält die Mittelzahlen der 5 Versuchsreihen.

Tage	Harnmenge	Ges.-N	Ū-N	B.-N	$\frac{\text{Ges.-N}}{\text{Ū-N}}$	$\frac{\text{Ū-N}}{\text{B-N}}$	Bemerkungen
1.-13. Tag	770 cc	11.98 g	0,2220 g	0,0166 g	53,7 : 1	13,5 : 1	kein Koffein
14.-17. Tag	774 cc	12.01 g	0,2074 g	0,0210 g	57,9 1	9,9 : 1	0,05 g Koff. tägl.
18.-23. Tag	759 cc	12.04 g	0 2188 g	0,0240 g	55,5 : 1	9,3 : 1	0,1 g Koff. tägl.
24.-27. Tag	774 cc	13.14 g	0,2312 g	0,0181 g	57,0 : 1	12,7 : 1	kein Koffein
28.-29. Tag	802 cc	14.51 g	0,2348 g	0,0282 g	61,8 : 1	8,35 : 1	0,2 g Koff. tägl.

Koffein bewirkt also nach diesen Untersuchungen keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung, wohl aber zeigt sich deutlich eine solche der Purinbasen des Harns. Krüger und Schmid geben diesen in Prozenten an, ohne die Art der Berechnung näher mitzuteilen, und berichten, daß

1.) bei Eingabe von 0,05 g Koffein 33.3%
2.) bei Eingabe von 0, 1 g Koffein 28,0%
3.) bei Eingabe von 0, 2 g Koffein 19,3%

seines Stickstoffes als Purinbasen-N im Harn ausgeschieden werden.

Somit nimmt mit steigenden Dosen Koffein die prozentische Umwandlung in niedere Homologe des Xanthins ab.

In dem Absinken des Verhältnisses von Harnsäure-N zu Basen-N sehen Krüger und Schmid „die Unabhängigkeit der Harnsäureexcretion und das Anwachsen der Purinbasen nach Koffeinzufuhr." Von normal 13,5:1 bezw. 12,7:1 fällt es ab auf 9,9:1, 9,3:1 und schließlich nach Eingabe von 0,2 g Koffein

auf 8,35:1. Ihre Versuche mit Theobromin erläutert folgende Tabelle:

Tage	Harnmenge	Ges.-N	Ü-N	B.-N	Ges.-N / Ü-N	Ü-N / B-N	Bemerkungen
1900							
9.-10. IV.	660 cc	10 79 g	0,1848 g	0,0642 g	58.4 : 1	2.9 · 1	0,4 g Theobromin täglich
10.-11. IV.	815 cc	12.95 g	0,1927 g	0,0850 g	67.0 : 1	2.25 : 1	
Mittelwerte	738 cc	11.87 g	0,1890 g	0,0750 g	62.7 : 1	2.6 : 1	

Derselbe Patient erhielt nach 3tägiger Pause an 2 Tagen je 0,4 g Theobromin. Die Harnsäureausscheidung wurde nicht vermehrt. Der Basenstickstoff stieg am ersten Tage auf 0,0642 g, am zweiten Tage auf 0,0850. 47% des eingeführten Theobromin-N erschien im Harn als Purinbasen-N wieder.

Soweit die bisherige Forschertätigkeit zur Ergründung des Schicksals der methylierten Purinkörper im Organismus des Menschen und der Tiere.

Beim Kaninchen und Hund sind die Entmethylierungsvorgänge durch die einzelnen Arbeiten wohl restlos klargelegt. Die Umwandlungsprodukte, und überhaupt das Fortschreiten der Entmethylierungen, sind durch die Formelbilder von Krüger und Schmid übersichtlich dargestellt worden, und Eugen Rost hat die Menge der unzersetzt den Körper passierenden Methylpurine festgestellt. Beim Kaninchen fanden Bondzynski und Gottlieb nach Theobromingabe 34,6% Methylxanthin und 19% Theobromin, Rost fand bis 28% unverändertes Theobromin und nach Koffeinzufuhr bis 31.3% unverändertes Koffein wieder. Krüger und Schmid stellten fest, daß Koffein zu Paraxanthin = (1.7-Dimethyl-xanthin), dieses zu 1- und 7-Methyl-xanthin entmethyliert wird, während aus Theobromin hauptsächlich 7-Methyl-xanthin entsteht. Beim Hunde erschien nach Rost bis 8,1% unverändertes Koffein und bis 31.8% unverändertes Theobromin wieder. Wie Krüger und Schmid feststellten, wird Koffein zu Theophyllin (1.3-Dimethyl-xanthin), dieses wieder zu 3-Methyl-xanthin und Theobromin hauptsächlich zu 3-Methyl-xanthin entmethyliert. Die Menge des unveränderten Koffeins bezw. Theobromins plus der Menge der gefundenen Xanthinkörper, entsprach im Tierversuch aber nie der Menge des eingeführten Koffeins bezw. Theobromins.

Beim Menschen sind die Untersuchungsergebnisse noch sehr lückenhaft. Albanese fand nach Kaffee Xanthin und nach Koffeingabe ein Dimethyl-xanthin, das er nicht näher bezeichnete. Krüger und Schmid äußerten aber Zweifel über

diesen Befund, da sie Monomethyl-xanthin, allerdings in Tierversuchen, darstellten. Rost fand bis 0,6% Koffein und 20% Theobromin unverändert wieder. Heß und Schmoll erzielten nach Teegenuß eine vermehrte Harnsäureausscheidung und stellten damit fest, daß die Entmethylierungsvorgänge durch Oxydationen abgelöst würden. Die Versuche Minkowskis hingegen ergaben nach Koffeingenuß keine Vermehrung der Harnsäure. Besser stellte zum erstenmal systematische Untersuchungen an über eine Vermehrung von Harnsäure und Purinbasen nach Koffeinzulage bei purinfreier Diät und konnte sie in seinen Tabellen bestätigen. Myers und Wardell endlich stellten mit kolorimetrischen Methoden ebenfalls bei purinfreier Diät nach Koffein und Theophyllinzufuhr eine vermehrte Purinbasen- und Harnsäureausscheidung fest. Wenn auch Besser und Myers und Wardell nach Eingabe von Methylxanthinen eine Vermehrung von Harnsäure und Purinbasen feststellen konnten, so geht doch aus ihren Tabellen hervor, daß nicht einmal die Hälfte der eingenommenen Methylxanthine als Purinkörper wiedererschien. Methylxanthine, die als solche den Körper passierten, wurden von den Forschern nicht festgestellt und Rost fand bis 20% Theobromin und bis nur 0,6% Koffein als solches im Harn wieder. Nach alledem und aus der Tatsache heraus, daß der Übergang der Methylxanthine in Harnsäure heute noch vielfach bezweifelt wird, war es wünschenswert, über das Schicksal des Koffeins im menschlichen Organismus nochmals eingehende Untersuchungen anzustellen.

Die Versuche wurden am eigenen Körper vorgenommen; das Körpergewicht betrug 72 kg, die Körperlänge 1,70 m, das Lebensalter 28 Jahre.

Die Nahrung war purinarm und bestand aus täglich etwas wechselnden Mengen Brot, Butter, Milch, Kartoffeln, Eiern und Käse.

Die Harnsäurebestimmung führte ich nach der Aussalzmethode von Folin und Shaffer aus. 75 ccm einer Lösung von 500 g Ammonsulfat, 5 g Uranazetat und 60 ccm 10%iger Essigsäure in 650 ccm Wasser wurden mit 300 ccm Harn gemischt und nach 5 Minuten durch zwei Filter filtriert. Zu je 125 ccm Filtrat = 100 ccm Harn setzte ich 5 ccm Ammoniak und ließ 24 Stunden stehen. Die über dem Ammonurat stehende Flüssigkeit goß ich dann auf ein Filter, zuletzt die Fällung selbst mit 10%iger Ammonsulfatlösung. Den Inhalt des Filters spritzte ich dann in ein Becherglas, so daß das Volumen etwa 100 ccm betrug. Nach Zusatz von 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure titrierte ich sogleich bei 60—63° mit n/20 $KMnO_4$-lösung bis

zur bleibenden Rosafärbung. Die Anzahl der verbrauchten ccm K Mn O_4-lösung multipliziert mit 3,75 ergab die Quantität der Harnsäure in mg. Versuch 1 begann ich am 8. Juli 1931 mit einer achttägigen Vorperiode, um einen gleichbleibenden endogenen Harnsäurewert zu erhalten. Die täglichen Harnsäure-N-Werte schwankten zwischen nur 134 und 162 mg, ein Beweis, wie gleichmäßig die Ausscheidung wegen der purinarmen Nahrung war. In der dreitägigen Koffeinperiode nahm ich täglich 2 g Coffeinum natrium salicylicum zu mir, das ich in 100 ccm Wasser gelöst hatte, um die Lösung eßlöffelweise eineinhalbstündlich zu trinken. In der dreitägigen Nachperiode ermittelte ich wieder den endogenen Harnsäurewert. Die täglichen Durchschnittswerte des Harnsäurestickstoffes betrugen in den drei Perioden: 149 mg, 125 mg und 136 mg. Die Einnahme von Coffeinum natrium salicylicum bewirkte also ein Absinken des Harnsäure-N-Wertes um durchschnittlich 24 mg für den Tag.

Da auch B e s s e r ein Sinken des Harnsäurewertes nach Eingabe des Natriumsalicyldoppelsalzes des Koffeins beobachtet hatte, nahm ich an, daß die Harnsäureverminderung durch die Salicylwirkung erfolgt sei. Deshalb nahm ich für die weiteren Versuche Coffeinum purum.

Z e i c h n u n g 1.

Versuch 2 begann ich am 23. November 31 mit einer dreitägigen Vorperiode. Die purinarme Kost verbürgte wieder gleichmäßige Zahlenwerte, die bei 161, 139, 170 mg Harnsäure -N lagen. Vergleicht man sie mit den entsprechenden Zahlen des Vorversuchs, so sieht man kaum einen nennenswerten Unterschied. In der dreitägigen Koffeinperiode nahm ich am ersten Tag 1,5 g ein, an den beiden anderen Tagen je 1,0 g Coffeinum purum. Die tägliche Menge hatte ich wieder in 100 ccm Wasser gelöst, um die Lösung eßlöffelweise eineinhalbstündlich zu trinken. Die dreitägige Nachperiode lieferte die endogenen Harnsäurewerte. Die täglichen Mengen des ausgeschiedenen Harnsäurestickstoffes betrugen in allen drei Perioden übereinstimmend 157 mg. Eine Vermehrung der Harnsäure nach Koffeinzufuhr blieb also auch diesmal aus.

Z e i c h n u n g 2.

In den folgenden Versuchen untersuchte ich außer der Ausscheidung der Harnsäure auch die der Purinbasen. Zu diesem Zweck wandte ich die Kupfermethode von K r ü g e r und

Schmid an, die Bestimmungen der Harnsäure und der Purinbasen ermöglicht.

Die Harnsäure wird zusammen mit den Purinbasen als Kupferoxydulverbindung durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit gefällt. Der Niederschlag wird durch Umsetzung mit Natriumsulfid in der Wärme zerlegt und die Harnsäure, die ebenso wie die Purinbasen wieder gelöst ist, durch Ansäuern mit Salzsäure ausgefällt. Die ausgefallene Harnsäure wird dann durch N-Analyse nach Kjeldahl bestimmt. Im Filtrat sind die Purinbasen gelöst. Diese werden wie oben nochmals durch Kupfersulfat und Bisulfit gefällt, der Niederschlag mit Natriumsulfid behandelt und das Filtrat mit den gelösten Purinbasen nach Kjeldahl verascht und der Stickstoffgehalt bestimmt.

Versuch 3 erstreckte sich über 6 Tage. Die Nahrung bestand wieder aus Brot, Butter, Milch, Kartoffeln, Eiern und Käse, außerdem ergänzte ich jetzt die tägliche Mahlzeit durch Salat, Wurzeln, Nudeln oder Blumenkohl. Nach einer zweitägigen Vorperiode nahm ich an den beiden folgenden Tagen je 0,6 g Coffeinum purum ein, in je 100 ccm Wasser gelöst, eine zweitägige Nachperiode beschloß den Versuch. Die Koffeinperiode zeigte diesmal einen deutlichen Anstieg der Harnsäure -N-Ausscheidung bei einem Durchschnittswert von 195 mg gegenüber 180 mg in der Vorperiode und 147 mg in der Nachperiode. Der Durchschnittswert der Vorperiode dürfte deshalb im Vergleich zu dem der Nachperiode höher sein, weil ich am Tage vorher noch gemischte Kost genossen hatte. Der Wert der Nachperiode zeigte den Werten der Vorversuche gegenüber keinen Unterschied. Auch der Mittelwert der Purinbasen war deutlich nach der Koffeinzufuhr angestiegen, was aus dem Durchschnittswert von 38 mg in der Koffeinperiode gegenüber 32 mg der Vorperiode und 20 mg der Nachperiode zu ersehen ist. Auch hier ist der Wert von 32 mg darauf zurückzuführen, daß ich unmittelbar vorher noch gemischte Kost genoß. Der Gesamt-N-Gehalt der Harnsäure und der Purinbasen beträgt im Mittel 233 mg in der Koffeinperiode gegen 202 mg in der Vorperiode und 168 mg in der Nachperiode. Ein rechnerischer Vergleich dieser Werte ermöglicht es, das in die Purinkörper umgewandelte Koffein in Prozenten auszudrücken:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 233 mg

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 1. u. 3. Periode: 185 mg
Mehr der Koffeinperiode: 48 mg

48 mg N als Koffein umgerechnet, also mit Faktor 3.85 multipliziert, ergeben 185 mg Koffein.

Von täglich 0,6 g eingenommenem Koffein wurden demnach täglich 185 mg oder 31% als Purinkörper ausgeschieden. Berücksichtigt man auch hier, daß die Werte der ersten Periode durch die Nachwirkung der exogenen Purinzufuhr aus den Tagen mit gewöhnlicher Lebensweise noch zu hoch liegen und vergleicht deshalb nur die zweite und dritte Periode, so ergibt sich natürlich ein noch höherer Prozentsatz:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 233 mg

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 3. Periode: 168 mg

Mehr der Koffeinperiode: 65 mg

65 mg N entsprechen 250 mg Koffein. Von täglich 0,6 g eingenommenem Koffein wurden demnach täglich 250 mg oder 42% als Purinkörper ausgeschieden.

Zeichnung 3.

Wie man die rechnerische Überlegung auch gestaltete, es ergab sich immer, daß die Vermehrung des Harnsäure- und Purinbasen-N nur einem Teil des eingeführten Koffeins entsprach. Es mußte also nunmehr untersucht werden, ob auch Koffein als solches im Harn ausgeschieden wurde.

Im Zusammenhang mit dieser Frage war es zunächst wichtig festzustellen, ob derartiges als solches ausgeschiedenes Koffein bei der Purinbasenbestimmung nach Krüger und Schmid mit bestimmt wird oder nicht. Krüger und Schmid[16]) gaben an, daß Koffein und Theobromin nicht durch Kupfersulfat-Bisulfit gefällt werden. Ich konnte dies in hierüber angestellten Untersuchungen feststellen.

Zu diesem Zweck bestimmte ich in 400 ccm eines beliebigen Harnes nach Krüger und Schmid Harnsäure und Purinbasen. Einer anderen Menge des gleichen Harnes setzte ich 0,2 g Koffein zu. Im ersten Falle fand ich 166 mg Harnsäure-N und 57 mg Purinbasen-N, im zweiten Falle, also nach Zusatz von 0,2 g Koffein, 176 mg Harnsäure und 56 mg Purinbasen-N. Das zugesetzte Koffein wurde also durch die Fällungsmittel nicht erfaßt.

Das etwa nach seinen Durchgang durch den Körper im Harn wiedererscheinende Koffein bestimmte ich nach der oben geschilderten Methode von Rost mit der Abänderung, daß ich

das gewonnene Koffein nach Kjeldahl veraschte und seinen N-Gehalt bestimmte. In meinen Vorversuchen nahm ich zunächst die Schüttelung mit Chloroform wie Rost bei saurer Reaktion vor. Den bei Enthaltung aller koffein- und theobrominhaltigen Genußmittel gelassenen Harn untersuchte ich nach diesem Verfahren auf Koffein. Das Ergebnis war negativ. Einer gleichen Menge dieses Harnes, etwa 200 ccm, setzte ich dann 50 mg Koffein zu. Bei der ersten Bestimmung erhielt ich 54 mg Koffein wieder, bei der Kontrollbestimmung sogar 60 mg. Bei der Ausschüttelung bildete sich regelmäßig eine schleimige Emulsion, die auch zu einem kleinen Teil ins Chloroform überging. Da diese schleimigen Bestandteile, wie ich feststellte, Stickstoff enthielten, wurde bei der Stickstoffbestimmung des Koffeins nach Kjeldahl auch dieser Stickstoff erfaßt und die Menge des wiedergewonnenen Koffeins zu hoch errechnet. Bei alkalischer Auschüttelung konnte die Schleimbildung vermieden werden. Von 50 mg Koffein, das ich jetzt 200 ccm Harn zusetzte, fand ich 45 mg wieder, im Kontrollversuch 51 mg.

Bei Zusatz von 75 mg Koffein zu einer Harnmenge von 200 ccm erhielt ich 69 mg Koffein wieder, im Kontrollversuch 73 mg. Es ergibt sich also, daß im Harn etwa unverändert ausgeschiedenes Koffein bei der Fällung der Harnsäure und der Purinbasen durch Kupfersulfat und Natriumbisulfit nicht ausgefällt wird, und im Filtrat noch nachgewiesen werden kann.

In Versuch 4 bestimmte ich also Harnsäure, Purinbasen und etwa unzersetzt wieder ausgeschiedenes Koffein. Für jede Periode wählte ich diesmal 5 Tage, die Nahrung war wieder purinarm und am sechsten, siebten und achten Tage nahm ich je 1 g Koffein zu mir, am neunten und zehnten je 0,5 g, die tägliche Menge in 100 ccm Wasser gelöst. In der Vorperiode betrug die mittlere Harnsäure-N-Ausscheidung 135 mg, gegenüber 122 mg in der Nachperiode. Die Koffeinperiode zeigte einen deutlichen Anstieg auf 157 mg im Mittel, trotzdem zwei für die Koffeintage auffallend niedrige tägliche Werte in dieser Zahl berücksichtigt sind; denn gegenüber einem Höchstwert von 210 mg am zweiten Koffeintage waren die Ausscheidungen von 97 mg und 125 mg Harnsäure-N am 4. und 5. Tage sehr gering. Allerdings hatte ich an diesem Tage nur je 0,5 g Coffeinum purum eingenommen; am dritten Tage hatten sich große Unruhe und Aufregung bei mir eingestellt, die von starkem Herzklopfen begleitet waren, der Puls war gespannt. Die geringere Dosis konnte das starke Absinken der Harnsäure nicht hervorrufen, die teilweise sogar unter den endogenen Mittelwerten lag. Es ist aber schwer, hierfür einen Grund zu finden,

wenn man ihn nicht in dem körperlichen Befinden suchen will. Die Ausscheidung der Purinbasen dagegen verlief viel gleichmäßiger. Die Mittelwerte der Vor- und Nachperiode sind mit 14 und 15 mg fast dieselben. Die Koffeinperiode zeigte auch hier einen Anstieg auf 49 mg im Mittel. Die Koffeinausscheidung wies starke Schwankungen auf; bis zum mittleren Koffeintag war ein Anstieg bis auf 108 mg Koffein zu beobachten, dann erfolgte wieder ein Abfallen, das jedoch der verminderten Koffeinzufuhr entsprach. Die Harnsäure- und Purinbasen-N-Mittelwerte ermöglichen wiederum eine Berechnung des in die Purinkörper umgewandelten Koffeins in Prozenten:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 206 mg

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 1. u. 3. Periode: 143 mg
Mehr der Koffeinperiode: 63 mg

63 mg N als Koffein umgerechnet, also mit Faktor 3,85 multipliziert, ergeben 243 mg für den Tag. In fünf Tagen würden also 1215 mg Koffein in Form von Harnsäure und Purinbasen ausgeschieden worden sein, was bei Einnahme von insgesamt 4 g Coffeinum purum 30,4% ausmachen würde. Außerdem wurden noch 265 mg Koffein unverändert ausgeschieden = 6,6% des eingenommenen Koffeins, zusammen ausgeschieden also 37% des eingenommenen Koffeins.

Lassen wir aber den 4. und 5. Koffeintag unberücksichtigt, da sich ja ungewöhnlich tiefe Werte zeigen, so ergibt sich:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 243 mg
(3 Tage)

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 1. u. 3. Periode: 143 mg
Mehr der Koffeinperiode: 100 mg

100 mg N entsprechen 385 mg Koffein für einen Tag. In drei Tagen würden also 1155 mg Koffein in Form von Harnsäure und Purinbasen ausgeschieden worden sein, bei Einnahme von 3 g Koffein also 38,5%. 176 mg Koffein wurden unverändert ausgeschieden = 6%, zusammen also 44,5% des eingenommenen Koffeins.

Zeichnung 4.

Auch bei Berücksichtigung des unzersetzt den Körper verlassenden Koffeins ergibt sich also, daß nicht alles eingeführte

Koffein als Harnsäure, Purinbasen oder als solches im Harn wiedergefunden wurde. Es lag daher die Vermutung nahe, daß ein Teil des eingeführten Koffeins überhaupt nicht resorbiert, sondern im Kot ausgeschieden worden war.

Versuch 5 sollte diese Frage klären. Gegenüber den bisherigen Versuchen machte ich insoweit einen Unterschied, als ich diesmal nur die täglichen Mittelwerte der einzelnen Perioden ermittelte, indem ich den Harn der gesamten Periode sammelte und auf einmal untersuchte. Ebenso wurde mit den Faeces verfahren, um hierin etwaiges Koffein zu bestimmen. Der Versuch dauerte 10 Tage, von denen 4 Tage für die Vorperiode bestimmt waren, 3 Tage für die Koffeinperiode und 3 Tage für die Nachperiode. In der Koffeinperiode nahm ich insgesamt 2,5 g Coffeinum purum per os zu mir, gleichmäßig über 3 Tage verteilt. Die Nahrung war purinarm und von der gleichen Zusammensetzung wie in den früheren Versuchen. In der Koffeinperiode stieg die Harnsäure-N-Ausscheidung auf 154 mg gegenüber 133 und 124 mg im Mittel in der 1. und 3. Periode, die Purinbasen auf 45 mg gegenüber 11,2 und 11 mg im Mittel. Der Purinkörper-N stieg demnach von 144 mg in der 1. Periode bezw. 135 mg in der 3. auf 199 mg in der Koffeinperiode. Eine Berechnung in % des in die Purinkörper umgewandelten Koffeins ergibt hier:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 199 mg

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 1. u. 3. Periode: 139 mg
Mehr der Koffeinperiode: 60 mg

60 mg N entsprechen 231 mg Koffein für einen Tag. In drei Tagen würden also 693 mg Koffein als Harnsäure und Purinbasen ausgeschieden worden sein, bei Einnahme von 2,5 g Koffein also 27,7%. 90 mg Koffein wurden unverändert wieder ausgeschieden = 3,5%, zusammen 31% des eingenommenen Koffeins.

Zeichnung 5.

Die Faeces jeder einzelnen Periode wurden für sich gesammelt und getrocknet. Zur Abgrenzung der Faeces der einzelnen Perioden nahm ich an den ersten 4 und letzten 3 Tagen des Versuches täglich 1 g Kohle zu mir. 20 g Trockenfaeces einer jeden Periode zog ich im Soxhlet-Apparat 4—5 Stunden lang mit Chloroform aus. Den Auszug brachte ich in einen

Kjeldahlkolben und ließ vorsichtig das Chloroform über einer kleinen Flamme verdunsten. Den Rückstand verbrannte ich nach Kjeldahl und bestimmte seinen N-Gehalt. Dabei erhielt ich aus 150 g Faeces der Vorperiode 309,6 mg N = 206,4 mg %, aus 85 g der Koffeinperiode 156,9 mg N = 184,6 mg % und aus 132 g der Nachperiode 254,4 mg N = 186,2 mg%.

In der Koffeinperiode ist demnach am wenigsten stickstoffhaltige Substanz ausgeschieden worden, was eindeutig beweist, daß Koffein nicht in den Faeces erschienen ist.

Versuch 6 wurde angestellt, um die Ausscheidungsverhältnisse der Purinkörper auch nach Genuß des üblichen Kaffeegetränkes festzustellen. Hier liegt das Koffein in natürlicher Bindung an Gerbsäure vor, die der Körper erst lösen muß. Vorerst bestimmte ich nach der Methode Hilger, Juckenack, Wimmer den Koffeingehalt des von mir im Versuche zu trinkenden Kaffees. 20 g feingemahlenen Kaffee weicht man in 900 ccm Wasser auf und kocht ihn dann unter Ersatz des verdampften Wassers vollständig aus, wozu etwa eine Stunde erforderlich ist. Man läßt dann auf 60 bis 80 Grad erkalten, setzt 75 ccm einer Lösung von basischem Aluminiumacetat (Essigsaure Tonerde 7,5—8%ig) hinzu und außerdem während des Umrührens allmählich 1,9 g $Na\,HCO_3$, kocht nochmals etwa 5 Minuten auf und bringt das Gesamtgewicht nach dem Erkalten auf 1020 g. Nun wird filtriert. 750 g des völlig erkalteten Filtrates entsprechen 15 g Substanz. Man dampft ein und setzt bei Sirupkonsistenz 10 g gepulvertes, gefälltes $Al\,(OH)_3$ und etwas sehr feinen Sand hinzu, und verdampft auf dem Wasserbad völlig zur Trockne.

Den Rückstand kratzt man aus der Schale und bringt ihn quantitativ in eine Extraktionshülse, den letzten Rest, der noch in der Schale haftet, nimmt man mit etwas mit Wasser angefeuchteter Watte auf und bringt diese ebenfalls in die Hülse; darauf extrahiert man mit $C\,Cl_4$, Kohlenstofftetrachlorid, etwa 8 bis 10 Stunden. Nach Beendigung der Extraktion gießt man das Extrahierte in einen Kjeldahlkolben und spült den Extraktionskolben mit $C\,Cl_4$ nach. Dann destilliert man das Lösungsmittel vollständig ab, läßt erkalten und verbrennt den Rückstand unter Zusatz eines Körnchens Kupfersulfat und etwas Kaliumsulfat und 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure und bestimmt den Stickstoff nach Kjeldahl. So fand ich in 15 g Kaffee 130 mg Koffein, also 0.86%.

Der Versuch zerfiel wieder in drei Perioden zu je 3 Tagen. Die Nahrung war purinarm wie vorher. In der Koffeinperiode nahm ich am 1. Tage 60 g Kaffee zur Bereitung meines Getränkes, am 2. Tage 80 g, am 3. Tage wieder 80 g. Um für die

Koffeinbestimmung und meine Versuche das gleiche Kaffeepulver zu haben, hatte ich ein halbes Pfund fertig gemahlen und in einer gut verschlossenen Büchse aufbewahrt. Hiervon verbrauchte ich 220 g für die Versuche, die restlichen 2 × 15 g zur Koffeinbestimmung.

Mit 220 g Kaffeepulver hatte ich 1,905 g Koffein zu mir genommen. In der Koffeinperiode stieg die Harnsäure-N-Ausscheidung auf 148 mg im Mittel gegenüber 111 mg in der ersten und 106 mg in der dritten Periode, die Purinbasen in den entsprechenden Zeiten auf 59 mg gegenüber 14 mg und 22 mg. Der Purinkörper-N stieg also von 124 mg in der ersten Periode, bezw. 128 mg in der dritten auf 207 mg in der Koffeinperiode. Errechnet man wieder das in die Purinkörper umgewandelte Koffein in %, so ergibt sich:

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 2. Periode: 207 mg

Mittelwert des Harnsäure- und Purinbasen-N
der 1. u. 3. Periode: 127 mg
Mehr der Koffeinperiode: 80 mg

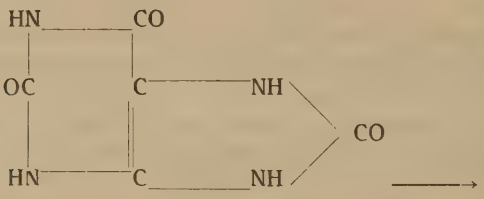
80 mg N entsprechen 308 mg Koffein für einen Tag. In 3 Tagen würden also 924 mg Koffein als Harnsäure und Purinbasen ausgeschieden worden sein bei Einnahme von 1,905 g Koffein = 48,5%. Außerdem wurden noch 65 mg Koffein als solches ausgeschieden = 3,4%, zusammen also 989 mg = 52%.

Zeichnung 6.

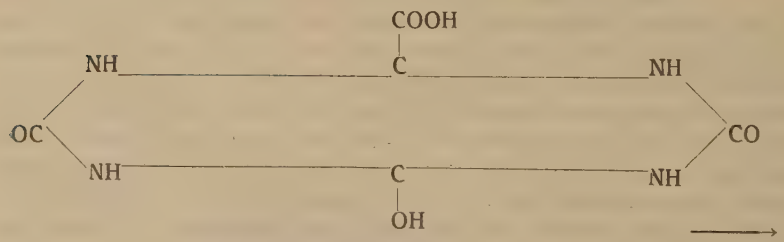
Den mit reinem Koffein angestellten Versuchen gegenüber weist der mit Kaffeepulver ausgeführte also die größte Menge an wiedergewonnenem Koffein auf, sei es daß es als solches oder als Harnsäure und Purinbasen wiedererschien. Übereinstimmend aber ergaben sämtliche Versuche, daß zwar Harnsäure und Purinbasen nach Koffeinzufuhr vermehrt werden, aber doch nur soweit, daß neben kleinen Mengen von unverändertem Koffein nicht einmal die Hälfte des eingenommenen Koffeins als Harnsäure und Purinbasen im Harn wiedererschien. Dieses Ergebnis steht in gutem Einklang mit den Beobachtungen Schittenhelms[17]) und Folins[18]), die beide nach enteraler und parenteraler Zufuhr von Harnsäure oder ihrer Vorstufen feststellten, daß ein großer Teil der zugeführten Purinkörper im Harn überhaupt nicht wiedererschien. Nach Folin kann dieses Defizit eine gewaltige Höhe, bis 72% beim normalen Menschen erreichen. Nach diesen Ergebnissen könnte man auf die Ver-

mutung kommen, daß vielleicht doch die Harnsäure garnicht das physiologische Endprodukt des Purinstoffwechsels im menschlichen Organismus ist, sondern ebenso wie im tierischen noch weiter abgebaut wird.

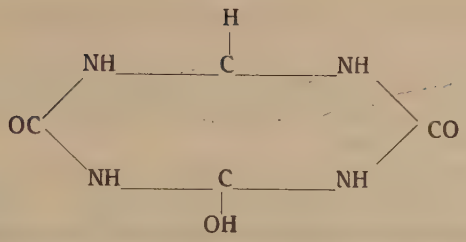
In neuester Zeit ist es nun Chrometzka[19]) gelungen, in der Kupfersulfatbisulfitfällung der Purinkörper des Harnes eine neue Fraktion zu finden, die er x-Fraktion nennt und von der er annimmt, daß es sich hier um ein Oxydationsprodukt der Harnsäure handelt. Diese Substanz zeichnet sich dadurch aus, daß sie bei Behandlung des Harnes nach Krüger und Schmid in der ersten Kupfersulfatbisulfitfällung mit der Harnsäure und den Purinbasen zusammen ausfällt, bei der zweiten Kupfersulfatbisulfitfällung der Purinbasen diese Fällbarkeit verloren hat. Chrometzka gelang es, diesen Körper als Bariumsalz zu isolieren und als Oxyacetylendiureincarbonsäure zu bestimmen. Diesen Körper haben auch Schüler und Reindl[20]) durch Einwirkung von Schweineleberextrakt auf Harnsäure dargestellt als hypothetische Vorstufe des Allantoins.



Harnsäure



Oxyacetylendiureincarbonsäure



Allantoin.

Wie schon erwähnt, wird die x-Fraktion bei der zweiten Kupfersulfatbisulfitfällung der Purinbasen nach Krüger und Schmid nicht gefällt, sondern bleibt im Filtrat und kann hier durch N-Bestimmung nach Kjeldahl bestimmt werden.

Nachdem also die Kupferoxydulverbindungen der Harnsäure, Purinbasen und x-Fraktion der ersten Fällung durch Schwefelnatrium wieder zerlegt sind, wird aus der wässerigen Lösung die Harnsäure durch 10%ige Salzsäure ausgefällt, indem man das Filtrat auf ungefähr 10 ccm Flüssigkeit eindampfen läßt. Dabei geschah es bei meinen Versuchen bisweilen, daß über Nacht auch die letzten 10 ccm verdunsteten, sodaß neben der Harnsäure auch die Purinbasen sichtbar wurden. Die Menge der letzteren, die eine andere Kristallisation zeigten als die Harnsäure, und deshalb gegen die Harnsäure gut hervortraten, war nun hier weit größer, als der Wert später bei der Bestimmung der Purinbasen für diese ergab. Diesen Befund fand ich dann bald bei Chrometzka bestätigt, als er von dem Vorhandensein einer weiteren (x)-Fraktion berichtete. In Versuch 6 berücksichtigte ich also diese interessante Feststellung, und das um so mehr, als auch Chrometzka nach Belastung des Organismus mit Harsäurevorstufen eine Vermehrung des Stickstoffes der x-Fraktion festgestellt hat.

Die Untersuchung der x-Fraktion in den einzelnen Perioden ergab einen großen Anstieg in der Koffeinperiode gegenüber den Werten in der 1. und 3. Periode:

Mittelwert des Stickstoffes der x-Fraktion,
2. Periode: 215,6 mg

Mittelwert des Stickstoffes der x-Fraktion,
1. u. 3. Periode: 143,2 mg
Mehr der Koffeinperiode: 72,4 mg

72,4 mg N entsprechen 278,7 mg Koffein für einen Tag. In 3 Tagen würden also 836 mg Koffein oder 44% in der x-Frak-

tion ausgeschieden worden sein bei Einnahme von 1,905 g Koffein.

Nach diesem Ergebnis läßt sich der bisher verloren gegangene Anteil des im Organismus abgebauten Koffeins in der x-Fraktion wiederfinden.

In Versuch 6 würden demnach von 1,905 g per os eingenommenen Koffein 989 mg als Harnsäure oder Purinbasen oder als unverändert ausgeschiedenes Koffein gefunden worden sein = 52% und 836 mg in der x-Fraktion = 44%.

Somit verläßt das dem Menschen eingegebene Koffein den Organismus wieder fast quantitativ in den drei Gruppen der Harnsäure, Purinbasen und x-Fraktion neben einer geringen Menge unverändert gebliebenem Koffein.

Berücksichtigt man, daß der der x-Fraktion zugrunde liegende Körper ein Abbauprodukt der Harnsäure ist, so geht man nicht fehl in der Annahme, daß im intermediären Stoffwechsel bei weitem der größte Teil des einverleibten Koffeins zu Harnsäure abgebaut wird, die aber weiter Stoffe mit gesprengtem Purinkern liefert.

1.) Krüger u. Salomon: Die Alloxurbasen des Harns. I. Mitt. Zs.physiol. Ch. 24. S. 364 (1898). II. Mitt. Zs. physiol. Ch. 26 S. 367 (1898).
2.) M. Albanese: Über das Verhalten des Koffeins und Theobromins im Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 35 S. 449 (1895).
3.) M. Albanese: Berichte der deutsch.-chem. Gesellschaft 32, S. 2280 (1899).
4.) St. Bondzynski u. R. Gottlieb: Über Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromins u. Koffeins. Archiv f. exp. Path. u. Pharn. 36. S. 45 (1895). Über die Konstitution des nach Koffein u. Theobromin im Harn auftretenden Methylxanthins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, S. 385 (1896).
5.) G. Salomon: Chem. Berichte 18, S. 3407 (1895). Untersuchungen über die Xanthinbasen des Harns. (Zs. physiol. Ch. 11, S. 412 (1887).
6.) Eugen Rost: Über die Ausscheidung des Koffeins und Theobromins im Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36, S. 56 (1895).
7.) Heß u. Schmoll: Über die Beziehungen der Eiweiß- und Paranukleinsubstanzen der Nahrung zur Alloxurkörperausscheidung im Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, S. 243 (1896).
8.) Minkowski: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41, S. 375 (1898).
9.) M. Krüger u. P. Schmidt: Über das Verhalten von Theobromin, Paraxanthin, und 3 — Methylxanthin im Organismus. Ber. d. dtsch. chem. Ges. 32(3), S. 2677 (1899).
10.) M. Krüger: Über den Abbau des Coffeins im Organismus des Hundes. Ber. d. dtsch. chem. Ges. 32(3), S. 2818 (1899).
11. M. Krüger: Über den Abbau des Coffeins im Organismus des Kaninchens. Bericht d. dtsch. chem. Ges. 32(3), S. 3336 (1899).
12.) M. Krüger u. J. Schmid: Der Abbau des Theophyllins, 1.3 — Dimethylxanthins, im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiolog. Che. 36, S. 1 (1902).
13.) Besser: Die Harnsäure vermehrende Wirkung des Kaffees und der Methylxanthine beim Normalen und Gichtkranken. Ther. d. Gegenw. 50, S. 321 (1909).
14.) Victor A. Myers and Emma L. Wardell: The influence of the ingestion of methyl xanthines on the excretion of uric acid. Journ. of biolog. chem. Bd. 77 Nr. 2 S. 697—722 (1928).
15.) M. Krüger u. Jul. Schmidt: Der Einfluß des Kaffeins und Theobromins auf die Ausscheidung der Purinkörper im Harn. Ztschr. f. physiol. Ch. 32, S. 104 (1901).
16.) M. Krüger u. Jul. Schmidt: Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, S. 351 (1894).
17.) Schittenhelm u. Wiener: Zur Frage der Harnsäurezerstörung beim Menschen. Z. exp. Med. 3, S. 397 (1914).
18.) Folin, Berglund and Derichs: The uric acid problem. J. of biol. Chem. 60, Nr. 2, S. 361 (1924).
19.) Friedrich Chrometzka: Der Purinstoffwechsel des Menschen. Ergebnisse der inn. Medizin und Kinderheilkunde 44, S. 538 (1932).
20.) Schüler u. Reindl: Die Oxydation der Harnsäure in alkal. Lösung. Hoppe-Seylers Z. 208, S. 248 (1932).

Tabellen von Besser.

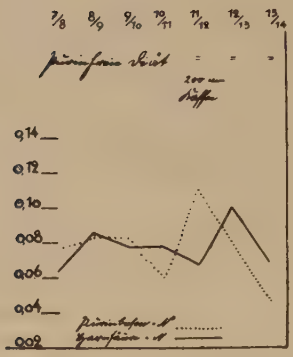


Tabelle I

Tag	Nahrung	Harn-menge	spez. Ge-wicht	Purin N	Harn-säure N	Purin-basen N	Harn-säure gew.
	2 ltr. Milch, 4 Eier						
7./8.	200 g Weißbrot, 100 g Butter	1280	1020	0,1397	0,0644	0,075	0,193
8./9.	„	1520	1018	0,1681	0,085	0,083	0,256
9./10.	„	1550	1019	0,1601	0,077	0,082	0,233
10./11.	„	1330	1019	0,1378	0,078	0,059	0,234
11./12.	„ + 200 g Kaffee	1480	1022	0,1754	0,066	0,109	0,198
12./13.	„	1175	1022		0,1		0,3008
13./14.	„	1225	1022	0,1166	0,07	0,046	0,2113

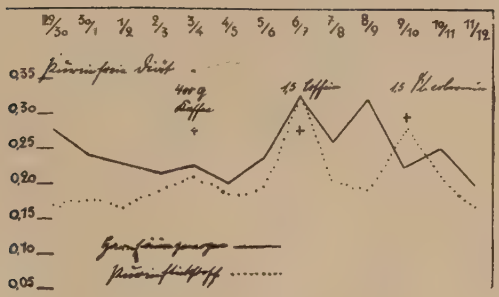


Tabelle II

Tag	Nahrung	Harnmenge	spez. Gewicht	Gesamt N	Purin N	Harnsäure gew.
29./30.	2 ltr. Milch, 350 g Weißbr., 5 Eier, 100 g Butter, 100 g Kartoffelmus	1600	1018	16.08	0.168	0.275
30./1.	„	1570	1022	20,1	0.177	0.24
1./2.	„	1300	1024	17.14	0.167	0.227
2./3.	„	1410	1022	17.34	0 185	0.216
3./4.	„ + 400 g Kaffee	1350	1025	15.8	0.2097	0.222
4./5.	„	1110	1026	16.61	0.1833	0 2009
5./6.	„	1150	1023	17.8	0.195	0.2349
6./7.	„ + 1,5 g Koffein	1450	1028	17.76	0.3248	0.3219
7./8.	„	870	1026	17.13	0.2003	0.261
8./9.	„	1230	1019	19.54	0.1974	0.3173
9./10.	„ + 1.5 g Theobromin	1780	1022	16.84	0.2774	0.224
10./11.	„	1370	1022	17.72	0.2148	0.252
11./12.	„	1030	1022	16.95	0.1708	0.197

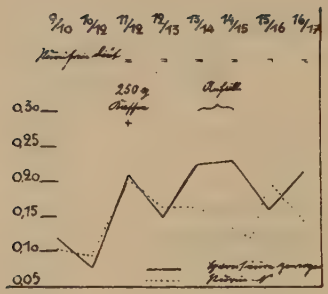


Tabelle III

Tag	Nahrung	Harnmenge	spez. Gewicht	Purin N	Harnsäure gew.	
	2 ltr. Milch, 4 Eier,					
9./10.	300g Weißbr., 100g Butter	1400	1014	0.104	0.1176	
10./11.	„	900	1017	0.097	0.07785	
11./12.	„ + 250.0 Kaffee	1600	1014	0.208	0.218	
12./13.	„	1150	1016	0.167	0.146	
13./14.	„	1800	1015	0.164	0.2685	Anf. i. rechten
14./15.	„	1180	1020	0.1189	0.2738	Ellenbogeng.
15./16.	„	800	1023	0.1994	0.1588	
16./17.	„	1100	1020	0.143	0.222	

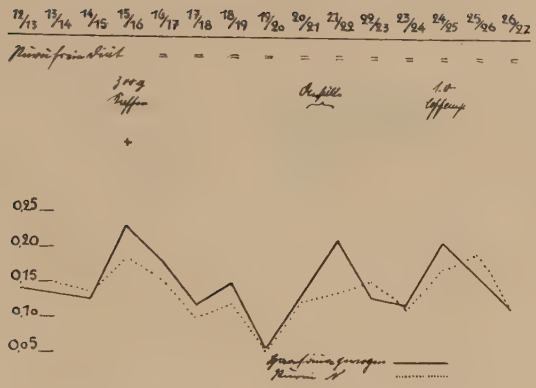


Tabelle IV

Tag	Nahrung	Harnmenge	spez. Gewicht	Gesamt N.	Purin N	Harnsäure Gew.	
	2 ltr. Milch, 250 g Weißbr. 4 Eier, 75.0 Butter,						
12./13.	200 g Kartoffelmus	950	1020	10.31	0.1089	0.1417	
13./14.	"	1100	1018	10.85	0.1478	0.132	Plic-Gicht
14./15.	"	1020	1021	10.5	0.13629	0.124025	
15./16.	" + 300 g Kaffee	1020	1017	10.24	0.1858	0.23	
16./17.	"	750	1020	9.83	0.1528	0.17664	
17./18.	"	1040	1016	11.54	0.1008	0.1227	
18./19.	"	860	1017	9.68	0.119196	0.1522	
19./20.	"	600	1021		0.05114	0.06018	
20./21.	"	1000	1019	11.67	0.1266	0.134	
21./22.	"	880	1020	10.0	0.1369	0.2081	
22./23.	"	1040	1019	11.59	0.1572	0.13	
23./24.	"	930	1019	9.43	0.117	0.1227	
24./25.	" + 1.0 Coffein pur.	1200	1018	10.88	0.167	0.2127	
25./26.	"	900	1018	9.9	0.1941	0.1619	
26./27.	"	840	1016	8.5	0.109	0.1155	

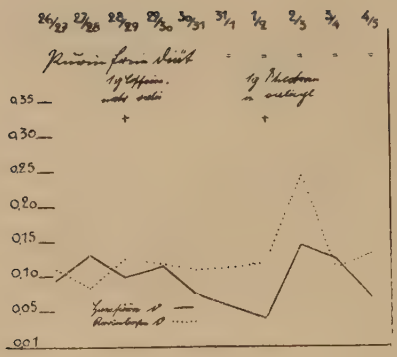


Tabelle V

Tag	Nahrung	Harnmenge	spez. Gewicht	Gesamt N	Purin N	Harnsäure gew.
	2 ltr. Milch, 250 g Weißbrot					
26./27.	4 Eier, 100.0 Butter	1500	1013	13.4	0.1092	0.0975
27./28.	„	1700	1012	15.7	0.0857	0.1284
28./29.	„ + 1.0 Coffein n. salic.	1250	1020	12.145	0.1243	0.09938
29./30.	„	1400	1020	14.62	0.1176	0.1141
30./31.	„	1630	1015	15.24	0.111818	0.077
31./1.	„	2200	1010			
1./2.	„ + 1.0 Theobr. n. salic.	2000	1012	14.84	0.1232	0.04
2./3.	„	1840	1012	13.95	0.248	0.1454
3./4.	„	1820	1011	14.42	0.1121	0.1274
4./5.	„	1820	1013		0.1325	0.072

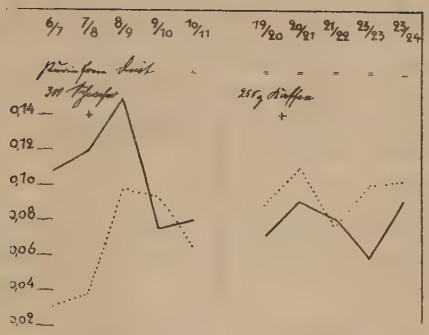


Tabelle VI

Tag	Nahrung	Harnmenge	spez. Gewicht	Purin N	Purinbasen N	Harnsäure N	Harnsäure gew.
	2 ltr. Milch, 4 Eier, 100 g						
6./7.	Brot, 300 g Weißbrot	2000	1018	0.1386	0.0306	0.108	0.324
7./8.	„ + 300 Schefel	1640	1016	0.15717	0.037	0.1199	0.3599
8./9.	„	1600	1013	0.2464	0.0974	0.149	0.488
9./10.	„	1700	1012	0.1689	0.0939	0.075	0.225
10./11.	„	2000	1012	0.147	0.067	0.08	0.241
19./20.	„	1700	1010	0.16118	0.09	0.071	0.21335
20./21.	„ + 250 g Kaffee	1600	1010	0.2038	0.1121	0.0907	0.2752
21./22.	„	1600	1012	0.159	0.076	0.0829	0.2488
22./23.	„	1480	1012	0.1595	0.1005	0.059	0.178
23./24.	„	1800	1010	0.194	0.103	0.091	0.2835

Tabellen von Myers.

Effect of Ingestion of Caffeine on Excretion of Uric Acid.

Subject W. female; age years, weight 62,2 Kilos.

Composition of urine

Date Nov. 1926	Volume cc.	Total N gm	Creatinine gm	Uric acid Ben. Franke mg	Purine base N mg	Remarks on dict.
22.	1230	8.8	0.99	315	14	Purine-free, milk, eggs, grapefruit.
23.	975	9.2	0.98	305	15	,,
24.	860	10.3	0.99	261	11	,,
25.	1485	9.6	1.03	426	52	Purine-free + 0,94 gm caffeine
26.	875	9.9	1.04	504	76	,, + 1,00 ,, ,,
27.	970	9.5	0.96	475	73	,, + 1,00 ,, ,,
28.	720	10.3	0.98	375	30	Purine-free
29.	975	9.8	0.95	247	13	,,
30.	1215	10.2	0.98	241	10	,,

Subjekt K, female; age 25 years, weight 42,7 Kilos.

Composition of urine

Date Jan. 1926	Volume cc.	Tolal N gm	Creatinine gm	Uric acid Ben. Hitch. mg	Uric acid Ben. Franke mg	Purine-base N mg	Remarks on dict.
7.	520	7.4	0.76	247	230	10	Purine-free, milk, eggs, crackers, grapefruit
8.	505	7.9	0.75	223	213	8	,,
9.	460	7.1	0.75	235	221	12	,,
10.	1020	8.4	0.69	326	321	26	Purine-free + 1,00 gm caffeine
11.	490	6.4	0.71	351	341	28	,, + 1,00 ,, ,,
12.	515	7.1	0.71	372	356	33	,, + 1,00 ,, ,,
13.	580	7.2	0.74	354	331	47	,, + 0,786 ,, ,,
14.	220	6.9	0.76	290	271	30	Purine- free
15.	355	7.5	0.73	258	250	22	,
16.	565	8.1	0.74	257	245	9	,,
17.	540	7.5	0.79	239	226	14	

Subject M, male, age 43 years, weight 79,5 Kilos.

Composition of urine

Date	Volume	Total N	Creatinine	Uric acid B. Franke	Purine-base N	Remarks on dict.
Mar 1926	cc.	gm	gm	mg	mg	
1.	730	10.2	1.50	474		Purine-free, Shredded weat, milk, eggs,
2.	710	10.6	1.62	450	11	„ bread, butter, potatoes, bana-
3.	740	10.4	1.62	417	10	„ na, orange, sugar, ice-cream.
4.	630	10.7	1.62	421	11	„
5.	1020	12.7	1.56	495	36	PURINE-free + 1,5 gm caffeine
6.	655	10.0	1.59	486	88	„ + 1,5 „ „
7.	850	10.9	1.65	450	97	„ + 1,5 „ „
8.	590	11.7	1.62	411		„ + 1,5 „ „
9.	640	11.3	1.62	391	54	Purine-free
10.	835	12.1	1.59	413		„
11.	815	12.1	1.62	375	10	„

Subject H, female, age 25 years, weight 52,1 Kilos.

Coposution of urine

Date Mai 1926	Volume cc	Total N gm	Creatinine gm	Uric acid B. Franke mg	Remarks on dict.
4.	740	10.5	1.05	400	Purine-free, milk, eggs, bread, rusks, butter
5.	1545	12.9	1.18	407	,, cauliflower, letture, saladoil, grape-
6.*					,, fruit, sugar.
7.	910	11.6	1.08	404	,,
8.	1315	12.6	1.14	420	,,
9.	1250	12.3	1.15	424	,,
10.	2220	13.0	1.17	646	Purine-free + 1,2 gm caffeine daily
11.**	1725	12.8	1.26	621	,, + 1,2 ,, ,, ,,
12.***	1750	12.2	1.07	556	,, + 1,2 ,, ,, ,,
13.	1460	12.4	1.18	505	,, + 1,2 ,, ,, ,,
14.	1490	12.1	1.18	489	,, + 1,2 ,, ,, ,,
15.	1015	12.6	1.09	395	Purine-free
16.	1450	12.0	1.17	484	,,
17.*					,,

* Specimen lost. ** 27 hours specimen. *** 21 hours specimen.

Effect of Ingestion of Theobromine on Excretion of Uric Acid.

Subject W, female, age 38 years, weight 61,3 Kilos.

Composution of urine

Date Febr. 1926	Volume cc	Total N gm	Creatinine gm	Uric acid Ben. Franke mg	Purine-base N mg	Remarks on dict.
9.	760	5.5	1.04	238	16	Purine-free, milk, Corn Flakes, crackers.
10.	1030	6.3	1.00	238	13	„ butter, orange, apple.
11.	1485	7.4	1.04	230	11	„
12.	1110	7.4	1.00	252	85	Purine-free + 2 gm Theobromine (Merk)
13.	1100	8.5	0.99	220	98	„ + 2 „ „ „
14.	1210	7.0	1.05	220	113	„ + 2 „ „ (Kahlbaum)
15.	890	7.6	0.98	212	130	„ + 2 „ „ „
16.	755	6.5	0.97	239	111	Purine-free
17.	1070	7.2	0.98	242	28	„

Effect of Ingestion of Theobromine on Excretion of Uric acid.

Subject K, female, age 25 years, weight 42,7 Kilos.

Composition of urine

Date Febr. 1926	Volume cc	Total N gm	Creatinine gm	Uric Acid Ben. Franke mg	Remarks on dict.
9.	730	4.8	0.76	212	Purine-free, milk, corn-flakes, crackers, grapefruit
10.	680	6.4	0.78	201	„
11.	720	6.4	0 76	188	„
12.	490	6.4	0.77	182	Purine-free, + 1,25 gm Theobromine (Merk)
13.	700	5.8	0.73	176	„ + 1,25 „ „
14.	375	5.1	0.77	170	„ + 1,25 „ „ (Kahlbaum)
15.	620	5.4	0.74	176	„ + 1,25 „ ,
16.	405	4.9	0.75	199	Purine-free
17.	675	5.7	0.77	212	„

Effect of Ingestion of Euphyllin on Excretion of Uric Acid.

Subject W, female, age 38 jears, weight 60 Kilos.

Date	Composition of urine: Fluid intake	Volume	Creatintne	Uric Acid: Hitch-cok.	Uric Acid: Franke	Remarks on dict.
April 1926	cc	cc	gm	mg	mg	
20.	1550	1200	1.02	327	318	Purine-free, Milk graham-crackers.
21.	1550	1000	1 02	266	346	„ pearmit-butter, sugarcrokies,
22.	1550	1295	0.98	260	237	„ apple, orange.
23.	2050	1750	1.01	287	357	Purine-free + 360 mg Euphyllin
24.	2050	1745	0 97	306	339	„ + 360 „ „
25.	2050	1830	0.99	324	331	„ + 360 „ „
26.	2400	2150	1.02	314	311	„ + 360 „ „
27.	1550	1260	1.03	259	238	Purine-free
28.	1550	1275	1.00	260	241	„

Effect of Ingestion of Euphyllin on Excretion of Uric Acid. Including Comparison of Colorimetric and Gravimetric Figures for Uric Acid.

Subject W, female; age 39 years, weight 61 Kilos.

Date	Volume	Total N	Creatinine	Uric Acid			Estimationson precipitate				Dict.
				Ben Hitchcock	Ben Franke	Gravimetric	Weight	B.Franke	N(theory)	N (found)	
Juni 1927	cc	gm	gm	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
6.	1490	6.1	0.93	277	253	249	5.8	5.90* **5.95**	1.93	1.89	Purine-free, milk, biscuit, crackers
7.	1520	6.1	0.91	274	252	243	5.6	5.80 **5.81**	1.87	1.77	„ sugar-crokies, lemone.
8.	830	6.6	0.91	247	230	232	8.4	8.05 **8.42**	2.80	2.82	„
9.	1470	7.7	0.99	315	288	273	6.5	6.72 **6.24**	2 17	2.06	Purine-free + 500,0 Euphyllin
10.	1190	8.2	0.94	280	255	292	8.6	7.44	2.87	2.82	„ + 500,0 „
11.	1270	8.6	0.92	292	271	268	7.4	7.30 **7.02**	2.47		„ + 500,0 „
12.	1350	7.7	0.91	291	264	258	6.7	6.84 **6.42**	2.23		Purine-free
13.	1290	6.4	0.93	263	247	251	6.8	6.94 **6.50**	2.27	2.36	„

* Figures set in ordinary type were obtained by direct estimatiion on urine. Those in bold faced type were obtained by Benedict-Franke estimation on the isolated urin acid

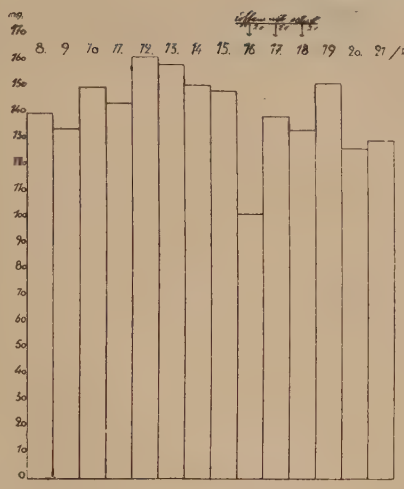
Effect of Ingestion of Euphyllin on Excretion of Uric Acid.

Subject H, male; age 31 years, weight 70 Kilos.

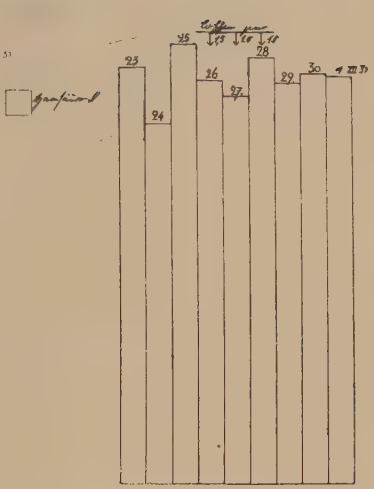
Composition of urine

Date	Volume	Total N	Creatinine	Uric Acid		Remarks on dict.
				Benedict Hitchcock	Ben. Franke	
Juni 1927	cc.	gm	gm	mg	mg	
13.	1170	7.5	1.86	260	249	Purine-free, milk, eggs, oatmeal, toast,
14.	970	7.3	1.60	289	265	„ butter, potatoes, tomates,
15.	750	7.8	1.04	263	227	„ lettuce. spinach, orange, lemon.
16.	1300	10.8	1 05	306	273	Purine-free + 500,0 mg Euphyllin
17.	1870	16.0	1.89	501	468	„ + 500,0 „ „
18.	1880	12.4	1.54	404	396	„ + 500,0 „ „
19.	1350	10.1	1.30	329	294	Purine-free
20.	1560	8.2	1.28	346	328	„
21.			1.08	293	269	„

Tabellen von Barkowski.



1. Versuch vom 8. bis 21. Juli 1931.

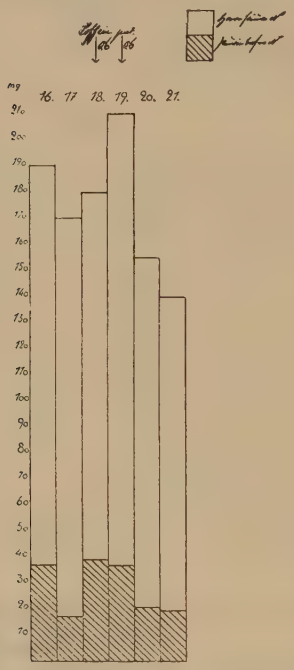


2. Versuch vom 23. Nov. bis 1 Dez. 1931.

									Coffein. natr. salicyl. 2 0	2.0	2.0			
	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	**16.**	**17.**	**18.**	19.	20.	21./VII. 31
mg. Harnsäure	421	401	449	433	486	478	454	446	**305**	**417**	**401**	455	380	390
tägl. Mittelwert				446						**374**			408	
mg Harnsäure-N	140	134	150	144	162	159	151	149	**102**	**139**	**134**	152	127	130
Harnmenge ccm	655	1810	1275	465	630	1010	715	835	**1370**	**750**	**935**	665	425	635

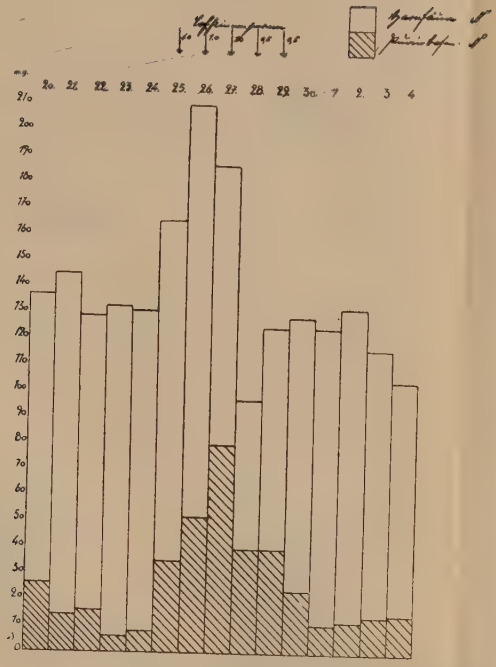
				Coffein purum 1.5	1.0	1 0			
	23.	24.	25.	**26.**	**27.**	**28.**	29.	20.	1./XII.31
mg Harnsäure	484	418	509	**469**	**450**	**495**	466	477	473
tägl. Mittelwert		471			**471**			472	
mg Harnsäure-N	161	139	170	**156**	**150**	**165**	155	159	158
Harnmenge ccm	825	510	625	**2430**	**570**	**920**	815	925	1010
spez. Gewicht	1 025	1.029	1.028	**1.008**	**1.028**	**1 024**	1.025	1.024	1.023

3. Versuch vom 16. bis 21. März 1932.

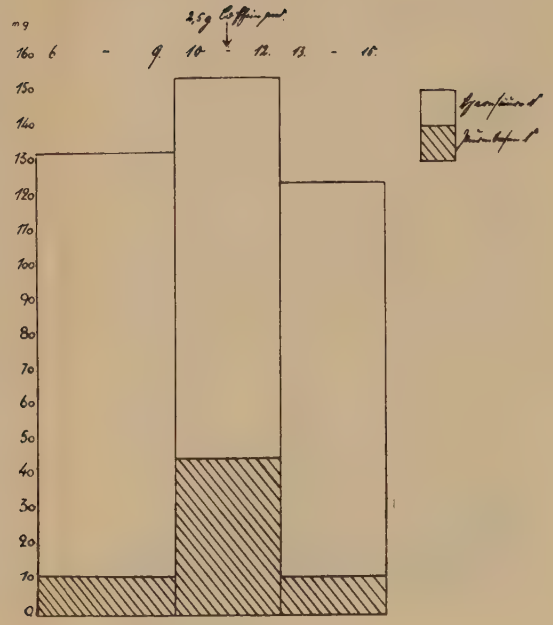


			Coffein. pur. 0.6	0.6		
	16.	17.	**18.**	**19**	20.	21./III. 32.
mg Harnsäure	572	512	**542**	**632**	467	437
tägl. Mittel	542		**587**		452	
mg Harnsäure-N	190	170	**180**	**210**	155	140
tägl. Mittel	180		**195**		147	
mg. Purinbasen-N	37	17	**39**	**37**	21	20
tägl. Mittel	32		**38**		20	
mg Harnsäure-N u. Purinbasen-N	227	187	**219**	**247**	176	160
tägl. Mittel	202		**233**		168	
Harnmenge ccm	680	750	**1210**	**1045**	585	670

4. Versuch vom 20. Juni 1932 bis 4. Juli 1932.

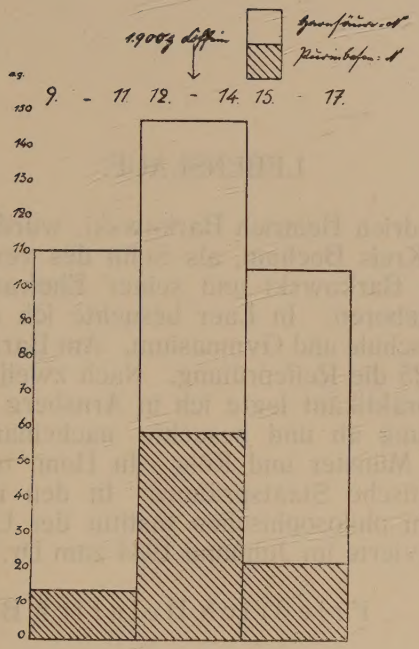


						Coffein pur. 1.0 1 0 1.0 0 5 0.5									
	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	1.	2.	3.	4.
mg Harnsäure	410	434	386	398	394	497	632	560	290	374	386	374	398	350	314
tägl. Mittel	404					471					364				
mg Harnsäure-N	137	145	129	133	131	166	210	187	97	125	129	125	133	117	105
tägl. Mittel	135					157					122				
mg Purinbasen-N	26	14	16	6	8	35	52	80	40	40	24	11	12	14	15
tägl. Mittel	14					49					15				
mg Harnsäure-N Purinbasen-N	163	159	145	139	139	201	262	267	137	165	153	136	145	131	120
tägl. Mittel	149					206					137				
mg. Koffein						43	25	108	52	37	in 5 Tagen = 265 mg				
Harnmenge ccm	500	850	1325	1018	1530	1640	1005	1110	1330	1350	640	770	1045	1180	545
spezif. Gewicht	1,020	1,015	1,018	1,013		1,013	1,016	1,011	1,013	1.013	1,027	1,026	1,024	1,015	1,030



5. Versuch vom 6. bis 15. Oktober 1932, nur tägliche Mittelwerte.

tägliche Mittelwerte	6.	7.	8.	9.	**insgesamt 2,5 g Koffein pur. 10.**	**11.**	**12.**	13.	14.	15./X.32
mg Harnsäure	398				**462**			371		
mg Harnsäure-N	133				**154**			124		
mg Purinbas.-N	11,2				**45**			11		
mg Harnsäure-N u. Purinbasen-N	144,				**199**			135		
mg Coffein					**90,4 in 3 Tagen**					
Harnmenge	730	990	1145	460	**1030**	**1710**	**830**	700	1390	1360
spez. Gewicht	1,032	1,022	1,015	1,033	**1,015**	**1,009**	**1,022**	1,024	1,013	1,015



6. Versuch vom 9. bis 17. März 1933, nur tägliche Mittelwerte.

				insgesamt 1.9 g Coffein					
	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17./III.33
tägliche Mittelwerte: mg Harnsäure	333			444			318		
mg Harnsäure-N	111			148			106		
mg Purinbas.-N	14			59			22		
mg Harnsäure-N u. Purin-N	125			207			128		
x-Fraktion mg N	**140**			**340**			**156**		
mg Coffein				65 **in 3 Tagen**					
Harnmenge	1190	840	1680	1525	1555	1730	950	1355	1055

LEBENSLAUF.

Ich, Friedrich Heinrich Barkowski, wurde am 3. Ernting 1904 in Laer, Kreis Bochum, als Sohn des verstorbenen Apothekers Albert Barkowski und seiner Ehefrau Adelheid, geborene Boos geboren. In Laer besuchte ich die Volksschule, in Bochum Vorschule und Gymnasium. Am Barmer Gymnasium bestand ich 1925 die Reifeprüfung. Nach zweijähriger Lehrzeit als Apothekerpraktikant legte ich in Arnsberg die pharmazeutische Vorprüfung ab und besuchte nacheinander die Hochschulen Bonn, Münster und Köln. In Bonn bestand ich 1930 die pharmazeutische Staatsprüfung. In den nächsten Jahren arbeitete ich im philosophischen Institut der Universität Münster und promovierte im Julmond 1934 zum Dr. phil.

Friedrich Heinrich Barkowski.